



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Κριτική αξιολόγηση και διερεύνηση ελλείψεων κλινικών
κατευθυντήριων οδηγιών για τη διατροφική θεραπεία
ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων του εντέρου με τη χρήση
βαθμονομημένου εργαλείου**

Θεοδωρίδης Ξενοφών

Διαιτολόγος – Διατροφολόγος

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Μπόγδανος Δημήτριος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας &
Αυτοάνοσων Νοσημάτων, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Επιβλέπων
Καθηγητής

Γραμματικοπούλου Μαρία, Λέκτορας Διατροφής & Διαιτολογίας,
ΑΤΕΙΘ, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Ποταμιάνος Σπυρίδων, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2019



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ



**Critical appraisal in clinical practice guidelines regarding
the nutrition therapy for inflammatory bowel disease using
a validated instrument**

Theodoridis Xenophon

Larissa, 2019

Πίνακας περιεχομένων

Περίληψη	5
Abstract.....	6
Εισαγωγή.....	7
Γενικό Μέρος	8
Ορισμός	8
Επιδημιολογία	10
Παθοφυσιολογία.....	11
<i>Περιβαλλοντικοί Παράγοντες</i>	<i>11</i>
Διατροφή.....	11
Κάπνισμα	12
Μόλυνση	12
Θηλασμός.....	13
Άγχος.....	13
Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (ΜΣΑΦ).....	13
Τόπος Διαμονής	14
Μικροβίωμα	14
<i>Γενετικοί Παράγοντες.....</i>	<i>14</i>
Διαφορική Διάγνωση και Κλινική Εικόνα	15
<i>Διάγνωση.....</i>	<i>15</i>
<i>Διατροφική Διάγνωση.....</i>	<i>16</i>
Έλλειψη Σιδήρου	17
Έλλειψη Ψευδαργύρου.....	17
Έλλειψη Μαγνησίου	18
Έλλειψη Βιταμίνης D.....	18
<i>Κλινική Εικόνα.....</i>	<i>18</i>
Ελκώδης Κολίτιδα.....	18
Νόσος του Crohn.....	19
<i>Συμπτώματα</i>	<i>24</i>
Αντιμετώπιση.....	25
<i>Μη Φαρμακολογική Αντιμετώπιση</i>	<i>25</i>
Ιατρική Διατροφή Θεραπεία	25
Δίαιτες Αποκλεισμού	28
Φυτικές Ίνες	29
Φυσική Δραστηριότητα.....	29
Ψυχοθεραπεία	29
<i>Φαρμακευτική Αντιμετώπιση</i>	<i>30</i>
<i>Χειρουργική Αντιμετώπιση.....</i>	<i>31</i>
Ειδικό Μέρος.....	32

Σκοπός.....	32
Μέθοδοι.....	33
<i>Στρατηγικές Αναζήτησης.....</i>	<i>33</i>
<i>Κριτική Αξιολόγηση.....</i>	<i>33</i>
Αποτελέσματα	36
Συζήτηση.....	57
Βιβλιογραφία.....	62

Περίληψη

Εισαγωγή: Οι ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (ΙΦΝΕ) είναι επιρρεπείς στην εμφάνιση διατροφικών ελλείψεων, και σε μεγαλύτερο κίνδυνο για υποθρεψία, ειδικά αν πάσχουν από τη νόσο του Crohn. Παρόλο την υψηλή συμμόρφωση με τις κατευθυντήριες οδηγίες, ο επιπολασμός της υποθρεψίας καθώς και των διατροφικών ελλείψεων παραμένει υψηλός στους συγκεκριμένους ασθενείς.

Σκοπός: Ο στόχος της συγκεκριμένης μελέτης ήταν να αναζητήσει, να αξιολογήσει κριτικά και να συνθέσει τις υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες αναφορικά με την ιατρική διατροφική θεραπεία των ΙΦΝΕ.

Μέθοδοι: Πραγματοποιήσαμε μια συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων με σκοπό την εύρεση κλινικών κατευθυντήριων οδηγιών σχετικών με την ιατρική διατροφική θεραπεία των ΙΦΝΕ. Τελικά, ανακτήθηκαν συνολικά 15 κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες, οι οποίες αξιολογήθηκαν κριτικά από μια διεπιστημονική ομάδα ειδικών με τη βοήθεια του βαθμονομημένου εργαλείου AGREE II.

Αποτελέσματα: Από τις συνολικές 15 οδηγίες, αυτές του BDA κατάφεραν να αποσπάσουν τις υψηλότερες βαθμολογίες σε όλους τους τομείς του AGREE II, με εξαίρεση τη συμμετοχή ενδιαφερομένων μελών/φορέων. Αντιθέτως, οι οδηγίες του WGO συνέλλεξαν τις χαμηλότερες βαθμολογίες σε όλους τους τομείς εκτός από τον τομέα αξιολόγησης της σαφήνειας στην παρουσίαση των συστάσεων. Όσον αφορά στις διατροφικές συστάσεις, οι κατευθυντήριες οδηγίες που προέρχονται από το BDA και την ESPEN ενσωμάτωσαν την πλειονότητα των διατροφικών συστάσεων.

Συζήτηση: Η κριτική αξιολόγηση των κατευθυντήριων οδηγιών ανέδειξε μεθοδολογικές ελλείψεις σε πλήθος οδηγιών σχετικών με τη διατροφική θεραπεία στην ΙΦΝΕ και εντόπισε τους τομείς που επιδέχονται βελτιώσεων με απώτερο στόχο την πληρέστερη υιοθέτηση των διατροφικών οδηγιών, τη βελτίωση της υγείας των ασθενών με ΙΦΝΕ και της ποιότητας της παρεχόμενης περίθαλψης.

Λέξεις Κλειδιά: Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, κατευθυντήριες οδηγίες, ιατρική διατροφική θεραπεία, κριτική αξιολόγηση, ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα εντέρου, νόσος Crohn, ελκώδη κολίτιδα

Abstract

Background: Inflammatory bowel disease (IBD) patients are vulnerable to the development of nutritional deficiencies and at greater risk for malnutrition, especially if suffering from Crohn's disease (CD). Despite the high conformity with guidelines, the prevalence of malnutrition and nutritional deficiencies remains high in IBD patients.

Objective: The aim of the present study was to review and critically appraise the guidelines for the nutritional management of IBD patients.

Design: We performed a systematic literature search in electronic databases. A total of 15 clinical practice guidelines (CPGs) were retrieved and appraised by an interdisciplinary team of experts according to the AGREE II instrument.

Results: Of the total guidelines, BDA ones yielded the highest scores in all AGREE II domains apart from stakeholder involvement domain. On the other hand, recommendations deriving from WGO received the lowest scores almost in all domains, except in clarity of presentation domain. As far as MNT recommendations are concerned, BDA and ESPEN guidelines incorporate the majority of them.

Conclusion: The critical appraisal of the clinical practice guidelines has highlighted methodological shortcomings in a number of guidelines on medical nutrition therapy of IBD and identified areas for improvement for the ideal adaptation of nutrition recommendations in clinical practice in order to improve the IBD patients health outcomes and their quality of care.

Keywords: Inflammatory bowel disease; clinical guidelines; medical nutrition therapy; critical appraisal; crohn's disease; ulcerative colitis

Εισαγωγή

Τα ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (ΙΦΝΕ), είναι ένας όρος «ομπρέλα» που χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό χρόνιων φλεγμονωδών καταστάσεων του παχέος και λεπτού εντέρου (1). Οι πιο διαδεδομένες μορφές των ΙΦΝΕ αποτελούν η νόσος Crohn και η ελκώδης κολίτιδα (1).

Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ είναι επιρρεπείς στην ανάπτυξη διατροφικών ελλείψεων (2), βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο για εμφάνιση υποθρεψίας (3), ειδικά αν πάσχουν από τη νόσο Crohn. Η αιτιολογία της υποθρεψίας και των διατροφικών ελλείψεων συμπεριλαμβάνει τη μη ιδανική πρόσληψη τροφής δια του στόματος εξαιτίας του πλήθους των συμπτωμάτων των ΙΦΝΕ (4), τις πιθανές παρενέργειες από τη φαρμακευτική αγωγή που λαβάνουν οι ασθενείς (5), και την ανεπαρκή απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών, ως αποτέλεσμα των αυξημένων απωλειών (6).

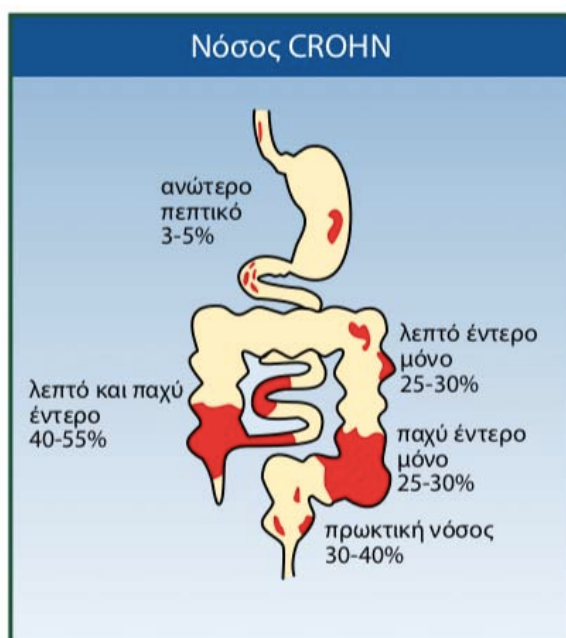
Μέχρι στιγμής, πολλά διατροφικά σχήματα έχουν προταθεί στη βιβλιογραφία για την επαγωγή και διατήρηση της ύφεσης των ΙΦΝΕ (7–9), καθώς επίσης και για τη μείωση των συμπτωμάτων της ασθένειας (9,10). Ωστόσο, η μόνη τεκμηριωμένη διατροφική παρέμβαση για την επαγωγή της ύφεσης σε ασθενείς με νόσο Crohn είναι η αποκλειστική εντερική διατροφή (11). Παρά την έλλειψη δεδομένων σχετικά με τη χρήση της ιατρικής διατροφικής θεραπείας στην αντιμετώπιση των ΙΦΝΕ, πολλοί ασθενείς πιστεύουν σθεναρά ότι διατροφικές τροποποιήσεις, κυρίως με τον αποκλεισμό συγκεκριμένων τροφίμων από τη διατροφή τους, δύναται να βελτιώσει την ποιότητα ζωής τους και να ανακουφίσει ορισμένα από τα συμπτώματα της ασθένειας (12). Επιπρόσθετα, η διατροφική υποστήριξη κατέχει σημαντικό ρόλο στις ΙΦΝΕ, καθώς επίσης και σε άλλες ασθένειες (13,14), με σκοπό την πρόληψη ή αντιμετώπιση της υποθρεψίας ή/και τη διατήρηση βέλτιστης διατροφικής κατάστασης των ασθενών, με αποτέλεσμα τη βελτίωση των κλινικών εκβάσεων (3).

Όσον αφορά στην προσκόλληση στις κατευθυντήριες οδηγίες από τους επαγγελματίες υγείας, η πλειονότητα των δημοσιευμένων εργασιών (15–17) δείχνει ότι οι επαγγελματίες υγείας που είναι υπεύθυνοι για τη διαχείριση και αντιμετώπιση των ΙΦΝΕ εμφανίζουν υψηλά ποσοστά συμμόρφωσης με τις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες. Από την άλλη μεριά, μεγαλύτερη προσκόλληση παρατηρείται μεταξύ των ειδικών για τις ΙΦΝΕ γαστρεντερολόγων, συγκριτικά με τους γενικούς γαστρεντερολόγους (16). Παρά τον υψηλό βαθμό συμμόρφωσης με τις κατευθυντήριες οδηγίες (15–17) όμως, ο επιπολασμός της υποθρεψίας καθώς και των διατροφικών ελλείψεων, παραμένει υψηλός στους συγκεκριμένους ασθενείς (3).

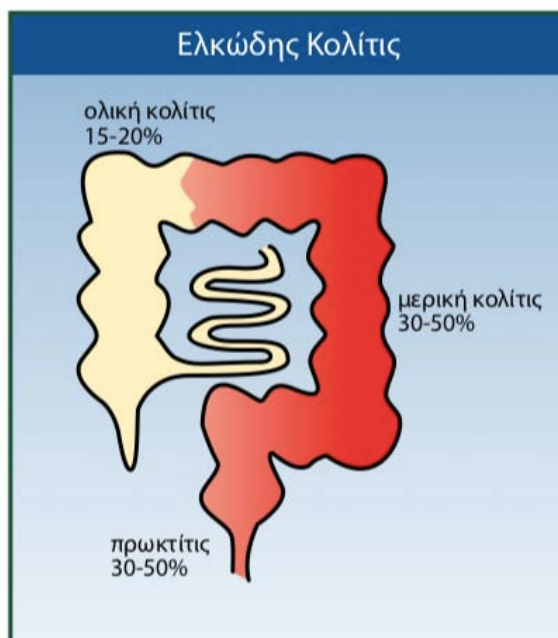
Γενικό Μέρος

Ορισμός

Τα ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (ΙΦΝΕ) αποτελούν χρόνιες παθήσεις του εντέρου που ακολουθούν μια παρατεταμένη πορεία με υφέσεις και εξάρσεις (18). Οι δύο κύριες κατηγορίες των ΙΦΝΕ είναι η νόσος Crohn και η ελκώδης κολίτιδα. Η νόσος Crohn αποτελεί μια πολυπαραγοντική οντότητα και χαρακτηρίζεται από μια διατοίχωματική φλεγμονή του γαστρεντερικού σωλήνα (19), η οποία δύναται να επηρεάσει οποιοδήποτε μέρος του γαστρεντερικού συστήματος (20). Αντίθετα, η ελκώδης κολίτιδα χαρακτηρίζεται από διηθητική φλεγμονή του βλεννογόνου του παχέος εντέρου, με εντοπισμό μόνο στο παχύ έντερο (21). Στον **Πίνακα 1** παρουσιάζονται οι σημαντικότερες διαφορές της ελκώδους κολίτιδας, έναντι της νόσου Crohn.



Εικόνα 1. Νόσος του Crohn (22)

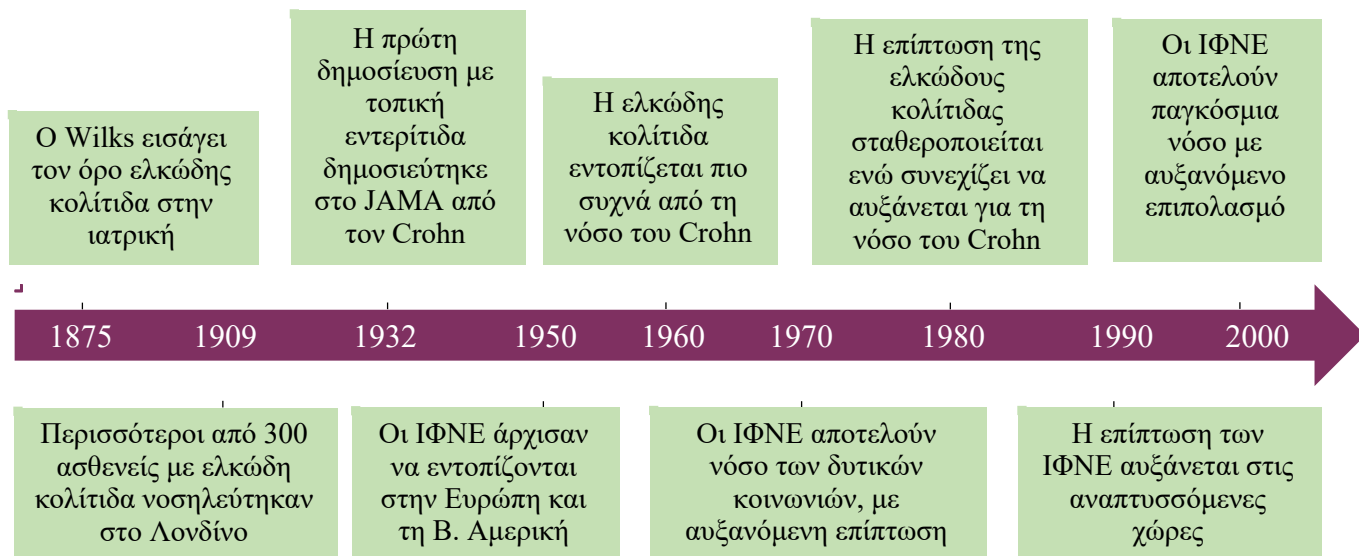


Εικόνα 2. Ελκώδης Κολίτιδα (22)

Πίνακας 1. Διαφορές μεταξύ της ελκώδους κολίτιδας και της νόσου του Crohn (23)

Ελκώδης Κολίτιδα	Νόσος του Crohn
Παρουσίαση	
Διάρροια με αίμα	Περιπρωκτική ασθένεια Κοιλιακός πόνος (65%) Μάζα στον κοιλιακό χώρο
Ολική Παθολογία	
Το απευθυσμένο ορθό εμπλέκεται σχεδόν πάντα	Το παχύ έντερο μπορεί να μην εμπλέκεται Μπορεί να συμβεί οπουδήποτε στο γαστρεντερικό
Μετακινείται συνεχώς	Δεν είναι συνεχές: «διαλείπουσες βλάβες»
Λεπτό τοίχωμα	Παχύ τοίχωμα
Μερικά στενώματα	Στενώσεις συχνά
Διάχυτη εξέλκωση	Εμφάνιση πλακόστρωτου
Ιστοπαθολογία	
Καθόλου κοκκιώματα	Κοκκιώματα
Ελάχιστη φλεγμονή	Περισσότερη φλεγμονή
Βαθύτερα έλκη (ως εκ τούτου η ονομασία ελκώδης)	Ρηχά έλκη
Ψευδοπολύποδες	Ίνωση
Αποστήματα σε κρύπτες	
Εξωεντερικές Εκδηλώσεις	
Σκληρυντική χολαγγειίτιδα	Οζώδες ερύθημα
Γγαγγραινώδες πυόδερμα	Πολυαρθρίτιδα
	Λίθοι χολής
Επιπλοκές	
Τοξικό megacolon	Συρρίγια
Καρκίνος	Στενώσεις
Στενώσεις και συρρίγια είναι πολύ σπάνια	Δυσασπορρόφηση
	Περιπρωκτική νόσος
	Καρκίνος

Επιδημιολογία



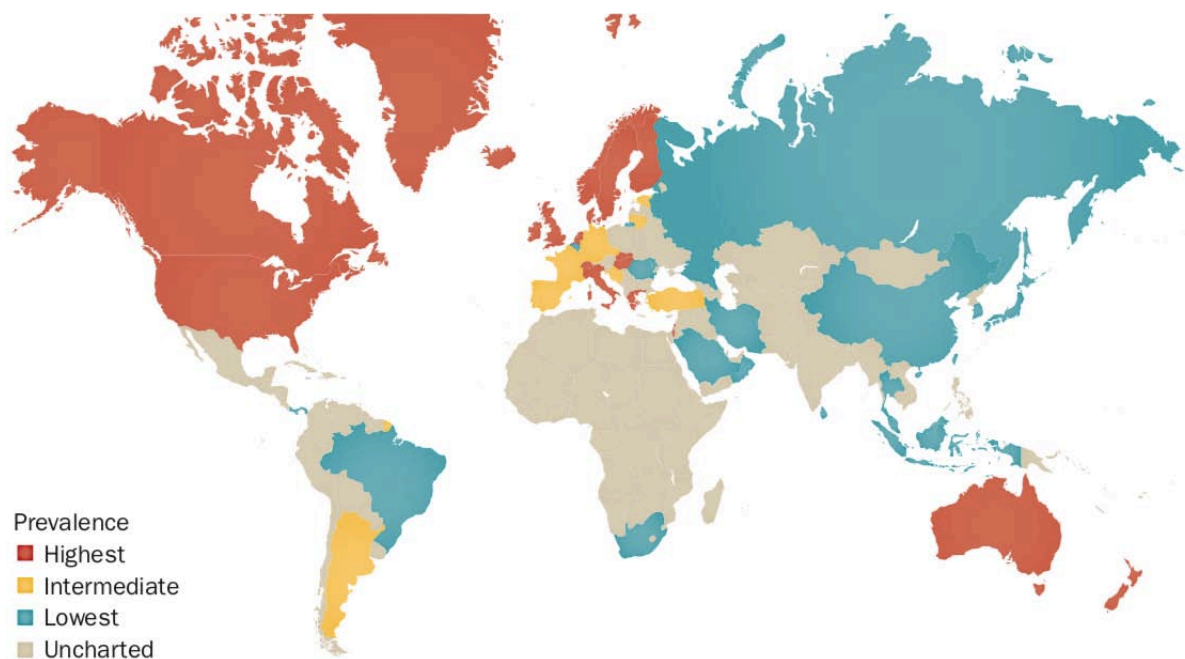
Εικόνα 3. Ιστορική αναδρομή των ΙΦΝΕ (24)

Η επίπτωση και ο επιπολασμός των ΙΦΝΕ διαφέρουν σημαντικά ανά γεωγραφική περιοχή (25). Τον 21^ο αιώνα, οι ΙΦΝΕ αποτελούν μια παγκόσμια νόσο με αυξανόμενη επίπτωση στις αναπτυσσόμενες χώρες, των οποίων οι κοινωνίες έχουν υιοθετήσει το δυτικό τρόπο ζωής (25). Μολονότι, η επίπτωση των ΙΦΝΕ έχει παραμείνει σταθερή στις βιομηχανοποιημένες χώρες, ο επιπολασμός τους ξεπερνάει το 0.3% (25). Όσον αφορά στην ελκώδη κολίτιδα, φαίνεται ότι τα ποσοστά δεν διαφέρουν μεταξύ των δύο φύλων (21), ενώ η εμφάνιση της συνήθως γίνεται στα 30 με 40 χρόνια ζωής (26,27).

Η υψηλότερη ετήσια επίπτωση της ελκώδους κολίτιδας παρατηρήθηκε στην Ευρώπη, και αφορούσε στα 24.3 ανά 100000 ανθρωπο-έτη, 6.3 ανά 100000 ανθρωπο-έτη στην Ασία και τη Μέση Ανατολή, και 19.2 ανά 100000 ανθρωπο-έτη στη Βόρειο Αμερική (28). Η υψηλότερη ετήσια επίπτωση της νόσου Crohn παρατηρήθηκε επίσης στην Ευρώπη, και αφορούσε σε 12.7 ανά 100000 ανθρωπο-έτη, 5.0 ανά 100000 ανθρωπο-έτη στην Ασία και Μέση Ανατολή και 20.2 ανά 100000 ανθρωπο-έτη στη Βόρειο Αμερική (28).

Τα υψηλότερα ποσοστά επιπολασμού των ΙΦΝΕ παρατηρήθηκαν στην Ευρώπη με 249 ανά 100000 περιστατικά για την ελκώδη κολίτιδα, και 319 ανά 100000 περιστατικά για τη νόσο Crohn (28).

Όσον αφορά την Ελλάδα, η επίπτωση της νόσου του Crohn και της ελκώδους κολίτιδας είναι 2.7 και 0.9 ανά 100000 περιστατικά, αντίστοιχα (29).



Εικόνα 4. Παγκόσμιος επιπολασμός των ΙΦΝΕ για το έτος 2015. Με κόκκινο απεικονίζονται οι περιοχές με μεγάλα ποσοστά επιπολασμού των ΙΦΝΕ, με κίτρινο οι περιοχές με μέτρια ποσοστά επιπολασμού, με μπλε οι περιοχές με χαμηλά ποσοστά επιπολασμού και τέλος με γκρι απεικονίζονται οι περιοχές για τις οποίες δεν υπάρχουν δεδομένα (24)

Παθοφυσιολογία

Η ακριβής αιτιολογία των ΙΦΝΕ παραμένει άγνωστη (22). Πιστεύεται ότι οι ΙΦΝΕ εμφανίζονται ως απάντηση σε περιβαλλοντικό εκλυτικό παράγοντα σε γενετικά επιρρεπή άτομα (18). Αυτή προκαλεί φλεγμονή του εντέρου και απελευθέρωση φλεγμονωδών μεσολαβητών, όπως ο TNF, η IL-12, και η IL-23, με αποτέλεσμα την ιστική βλάβη (18).

Περιβαλλοντικοί Παράγοντες

Διατροφή

Ο ρόλος της διατροφής στην παθογένεση της νόσου του Crohn και της ελκώδους κολίτιδας αρχικά αναδείχθηκε μέσω αναδρομικών μελετών ασθενών - μαρτύρων, βασιζόμενων σε ανακλήσεις προηγούμενου 24ώρου για τον προσδιορισμό της διαίτας των συμμετεχόντων (30). Οι περισσότερες μελέτες έχουν διερευνήσει τη σχέση μεταξύ της κατανάλωσης φυτικών ινών (31), ω-3 (32,33) και ω-6 λιπαρών οξέων (33,34) και τον κίνδυνο ανάπτυξης ΙΦΝΕ. Εκτός από τα μακροθρεπτικά συστατικά, φαίνεται ότι και τα μικροθρεπτικά συστατικά μπορούν επίσης να τροποποιήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΙΦΝΕ (30). Ένας αυξανόμενος αριθμός δεδομένων υποδεικνύει τη σημασία της διατροφής στην ανάπτυξη των ΙΦΝΕ, ιδιαίτερα μεταξύ των γενετικά ευαίσθητων ατόμων (35). Επιπλέον, δεδομένα

από μελέτες σε πειραματόζωα υποδεικνύουν ότι οι διαιτητικές τροποποιήσεις μπορεί να μεταβάλλουν τον κίνδυνο ανάπτυξης ΙΦΝΕ (35).

Κάπνισμα

Το 1928, ο Harries και οι συνεργάτες του (36) παρατήρησαν ότι η ελκώδης κολίτιδα ήταν πιο συχνή στους μη καπνιστές, συγκριτικά με τους καπνιστές. Από την αρχική αυτή παρατήρηση, δημοσιεύθηκαν πολυάριθμες μελέτες ασθενών - μαρτύρων σε διάφορες χώρες, οι οποίες είχαν επιβεβαιώσει αυτή τη σχέση (37). Το 1989, ο Calkins επανεξέτασε τις διαθέσιμες μελέτες αναφορικά με τη σχέση του καπνίσματος και εμφάνισης ΙΦΝΕ (38). Η μετα-ανάλυσή του περιείχε εννέα μελέτες, και έδειξε τελικά ότι οι μη καπνιστές είχαν 2.9 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ελκώδους κολίτιδας (38). Αυτές οι τιμές είναι σημαντικές και υποδηλώνουν αυξημένο κίνδυνο ελκώδους κολίτιδας σε δια βίου μη καπνιστές, και σε πρώην καπνιστές, σε σύγκριση με τους τωρινούς καπνιστές (37,38).

Η αρχική παρατήρηση ότι το κάπνισμα σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για νόσο του Crohn έγινε λίγο μετά την συσχέτιση της ελκώδους κολίτιδας με το κάπνισμα (39), ενώ μετέπειτα μελέτες επιβεβαίωσαν τα πρωταρχικά αποτελέσματα ότι οι καπνιστές έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης νόσου του Crohn σε σχέση με τους μη καπνιστές (40,41).

Συμπερασματικά, ενώ το κάπνισμα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη νόσου του Crohn, φαίνεται ότι αποτελεί ταυτόχρονα και προστατευτικό παράγοντα για την ανάπτυξη ελκώδους κολίτιδας (42).

Μόλυνση

Πρόσφατες οικολογικές και επιδημιολογικές μελέτες, προτείνουν ότι η ατμοσφαιρική ρύπανση μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για ανάπτυξη ΙΦΝΕ (42). Η αυξημένη ατμοσφαιρική ρύπανση συνδέεται με την αύξηση των κυκλοφορούντων πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων και των κυτταροκινών του πλάσματος (43,44). Ο Kaplan και οι συνεργάτες του (45) βρήκαν ότι υψηλά επίπεδα NO₂ και SO₂ συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΙΦΝΕ. Σε μια άλλη μελέτη, βρέθηκε ότι η συνολική εκπομπή ρύπων έχει συνδεθεί με αυξημένα ποσοστά νοσηλείας τόσο για ασθενείς με νόσο του Crohn όσο και για ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, γεγονός που υποδηλώνει ότι η ατμοσφαιρική ρύπανση μπορεί επίσης να επηρεάσει αυτές τις ασθένειες (46). Ο Strachan ήταν ο πρώτος που συνέδεσε την υπόθεση υγιεινής με μια άύξηση στις αλλεργικές νόσους (47). Παρατήρηση με αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ του μεγέθους της οικογένειας και την ανάπτυξη αλλεργικών νόσων. Η υπόθεση της υγιεινής στηρίζεται στην πιθανότητα ότι ένα παιδί μπορεί να υπερπροστατεύεται από την έκθεση σε κοινούς λοιμογόνους παράγοντες στο περιβάλλον στο οποίο ζει λόγω της βελτίωσης των συνθηκών υγιεινής στο σπίτι (48). Έτσι, εάν το παιδί έρθει μετέπειτα σε επαφή με παθογόνο λοιμώδη παράγοντα αργότερα στη ζωή του (καθυστερημένη έκθεση), ενεργοποιείται μια ακατάλληλη ανοσολογική απόκριση που θα μπορούσε να οδηγήσει στην ανάπτυξη μη φυσιολογικής φλεγμονώδους διαδικασίας και πιθανώς ακόμη

και ΙΦΝΕ (49). Ωστόσο, η μελέτη των Castiglione και των συνεργατών του δεν υποστηρίζει τη συσχέτιση μεταξύ της υπόθεσης υγιεινής και τον κίνδυνο ανάπτυξης ΙΦΝΕ (50). Ένα κεντρικό ζήτημα είναι ότι πολλές μελέτες εκτιμούν την έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες αναδρομικά οδηγώντας σε σφάλμα ανάκλησης (51). Πολλοί από τους ισχυρότερους περιβαλλοντικούς παράγοντες που σχετίζονται με τις ΙΦΝΕ είναι πλέον ευρέως διαδεδομένοι. Για παράδειγμα, μελέτες έδειξαν ισχυρές συσχετίσεις με τις ΙΦΝΕ και την παρουσία οικιακού τρεχούμενου νερού, ζεστού νερού και εσωτερικής τουαλέτας (52).

Θηλασμός

Μετα-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε το 2004, έδειξε πως ο θηλασμός σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης ΙΦΝΕ (53). Ωστόσο, επειδή μόνο λίγες μελέτες χαρακτηρίστηκαν ως υψηλής ποιότητας, οι συγγραφείς της μετα-ανάλυσης πρότειναν τη διεξαγωγή περαιτέρω ερευνών, με καλύτερη μεθοδολογία και μεγάλα μεγέθη δειγμάτων, έτσι ώστε να ενισχυθεί η εγκυρότητα των παρατηρήσεων τους (53).

Άγχος

Το άγχος έχει προταθεί εδώ και καιρό ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην αιτιοπαθογένεια τόσο της ελκώδους κολίτιδας όσο και της νόσου του Crohn (54,55). Το άγχος και η κατάθλιψη φαίνεται ότι διαδραματίζουν σπουδαίο ρόλο στη επιδείνωση των ΙΦΝΕ (56). Ο Goodhand και οι συνεργάτες του (57) έδειξαν ότι με τη χρήση αντικαταθλιπτικών με σκοπό την αντιμετώπιση των διαταραχών της διάθεσης μπορεί να μειωθεί ο αριθμός των υποτροπών των ΙΦΝΕ. Ωστόσο, μια ανασκόπηση της Cochrane έδειξε ότι δεν υπάρχει όφελος από τις ψυχολογικές παρεμβάσεις στην αντιμετώπιση των ΙΦΝΕ (58).

Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (ΜΣΑΦ)

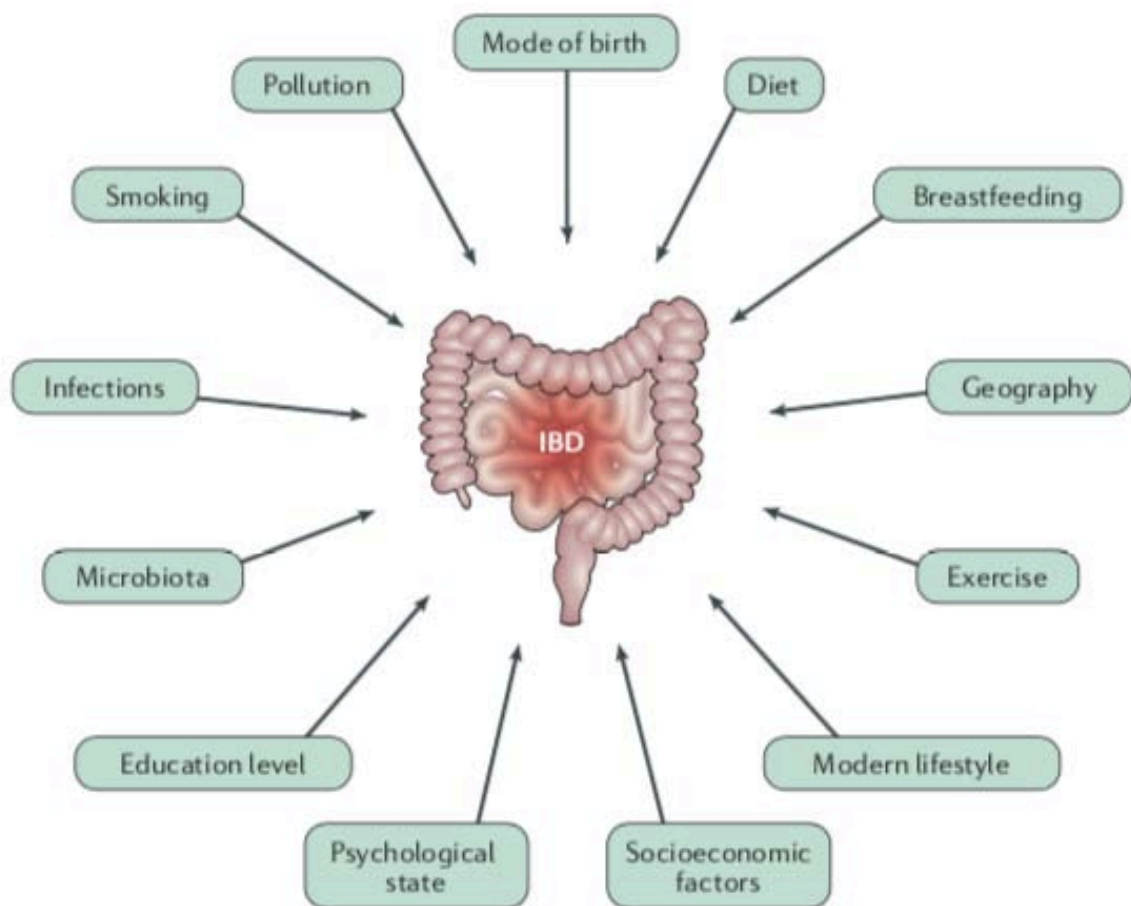
Είναι ευρέως γνωστή η επίδραση των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων στο γαστρεντερικό σύστημα. Ωστόσο, τα αποδεικτικά στοιχεία υψηλής ποιότητας για να υποστηρίξουμε την άποψη ότι η ασπιρίνη και τα ΜΣΑΦ ασκούν επίδραση στην εμφάνιση ή την υποτροπή των ΙΦΝΕ είναι περιορισμένα (42). Ο Ananthakrishnan και οι συνεργάτες του (59) δεν κατάφεραν να αποδείξουν κάποια σχέση μεταξύ της δόσης, της διάρκειας ή της συχνότητας χρήσης της ασπιρίνης και του κινδύνου ανάπτυξης νόσου του Crohn ή ελκώδους κολίτιδας, αλλά κατάφερα να συσχετίσουν τη υψηλή δόση, την παρατεταμένη διάρκεια χρήσης και τη συχνή χρήση των ΜΣΑΦ με αυξημένο κίνδυνο για ΙΦΝΕ.

Τόπος Διαμονής

Έχει βρεθεί μια θετική συσχέτιση μεταξύ διαμονής σε αστική περιοχή και την ανάπτυξη ΙΦΝΕ (60), ενώ ταυτόχρονα φαίνεται ότι οι άνθρωποι που ζουν σε αγροτικές περιοχές εμφανίζουν μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης ΙΦΝΕ (61).

Μικροβίωμα

Στους ασθενείς με ΙΦΝΕ παρατηρείται μείωση των βακτηρίων με αντιφλεγμονώδη ικανότητα, και αύξηση των βακτηρίων με φλεγμονώδη ικανότητα σε σύγκριση με υγιή άτομα (62). Οι πιο σταθερές μεταβολές αφορούν στη μείωση της ποικιλομορφίας των μικροβίων του εντέρου και στη μικρότερη συγκέντρωση των Firmicutes (62).



Εικόνα 5. Περιβαλλοντικοί παράγοντες που επιδρούν στην ανάπτυξη των ΙΦΝΕ (30)

Γενετικοί Παράγοντες

Οι ΙΦΝΕ έχει αποδειχθεί ότι συσσωρεύονται στις οικογένειες, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι γενετικοί παράγοντες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον προσδιορισμό των ΙΦΝΕ (63). Σε πληθυσμιακές μελέτες (64–66), περίπου το 5% έως 10% όλων των ασθενών που πάσχουν από ΙΦΝΕ δηλώνουν ότι

έχουν θετικό οικογενειακό ιστορικό, γεγονός που δείχνει ότι ο μεγαλύτερος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση των ΙΦΝΕ είναι η ύπαρξη άλλων μελών της οικογένειας με την ασθένεια. Η συνύπαρξη ΙΦΝΕ στους μονοζυγώτες διδύμους είναι συχνότερη από αυτή στους διζυγώτες, γεγονός που υποδηλώνει ότι ο γενετικός παράγοντας είναι ιδιαίτερα ισχυρός για την εμφάνιση ΙΦΝΕ. Η συσχέτιση αυτή είναι μικρότερη για την ελκώδη κολίτιδα και ανέρχεται στο 13-20% ενώ για τη νόσο του Crohn βρίσκεται στο 67% (67,68).

Αν και η ακριβής γονιδιακή συσχέτιση στο μεγαλύτερο μέρος της είναι άγνωστη, η γενετική προδιάθεση των ασθενών με ΙΦΝΕ εντοπίζεται στα χρωμοσώματα 1, 3, 5, 6, 7, 12, 14, 16, 18, και 19 (69,70). Στο χρωμόσωμα 16 βρίσκεται το γονίδιο NOD-2/CARD15 που σχετίζεται με τη νόσο του Crohn αλλά όχι με την ελκώδη κολίτιδα (71). Από την άλλη μεριά, η ελκώδης κολίτιδα μάλλον παρουσιάζει ισχυρότερη συσχέτιση με την περιοχή IBD2 του χρωμοσώματος 12 (72,73).

Διαφορική Διάγνωση και Κλινική Εικόνα

Διάγνωση

Οι εργαστηριακές εξετάσεις αποτελούν ένα χρήσιμο μέσο για τη διάγνωση της νόσου του Crohn, την αξιολόγηση της ενεργότητας της νόσου, την εύρεση επιπλοκών και τον έλεγχο της ανταπόκρισης στη θεραπεία (74). Οι πρωταρχικές εξετάσεις συνήθως περιλαμβάνουν τον έλεγχο των λευκών αιμοσφαιρίων, της αιμοσφαιρίνης, του αιματοκρίτη, της ουρίας, της κρεατινίνης, των ηπατικών ενζύμων, και των πρωτεϊνών οξείας φάσης (75). Η παρουσία αντισωμάτων ενάντια στην *Escherichia coli* αποτελεί ένδειξη ύπαρξης νόσου του Crohn, ενώ η ύπαρξη περιπυρηνικών αντιουδετερόφιλων αντισωμάτων αποτελεί ένδειξη ύπαρξης ελκώδους κολίτιδας (76).

Επιπρόσθετες εξετάσεις περιλαμβάνουν τη μέτρηση του σιδήρου, της φεριτίνης, της βιταμίνης B12, της προαλβουμίνης, της αλβουμίνης, της βιταμίνης D, και του ασβεστίου με σκοπό τον έλεγχο ύπαρξης κοινών επιπλοκών (74).

Η κολονοσκόπηση με ειλεοσκόπηση και βιοψία είναι πολύτιμη για τη διάγνωση της νόσου του Crohn στην ένωση του ειλεού και του κόλου (74). Οι αλλοιώσεις, η παλινδρόμηση, οι εξελκώσεις, και οι στενώσεις αποτελούν χαρακτηριστικά ενδοσκοπικά ευρήματα των ασθενών με νόσο του Crohn. Άλλες διαγνωστικές δοκιμασίες χρήσιμες για τη διάγνωση της νόσου του Crohn είναι η μαγνητική εντερογραφία, η αξονική εντερογραφία, και η ενδοσκόπηση με κάψουλα (74). Ωστόσο, η ενδοσκόπηση με κάψουλα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με στενώσεις του λεπτού εντέρου επειδή μπορεί να συμβεί κατακράτηση της κάψουλας (74).

Σε ασθενείς με υποψία για ύπαρξη ελκώδους κολίτιδας, οι σημαντικότερες εργαστηριακές εξετάσεις είναι ο έλεγχος κοπράνων για ύπαρξη ωαρίων και παρασίτων, η καλλιέργεια κοπράνων και ο έλεγχος για την τοξίνη που παράγεται από το *Clostridium difficile* με σκοπό την εξάλειψη άλλων αιτίων χρόνιας διάρροιας (77).

Ούτε το Αμερικανικό Κολλέγιο Γαστρεντερολογίας (78), ούτε η Βρετανική Εταιρεία Γαστρεντερολογίας (79) συνιστούν συχνές ακτινογραφικές εξετάσεις σε άτομα με υποψία ύπαρξης ελκώδους κολίτιδας. Ωστόσο, όταν η ενδοσκόπηση δεν είναι άμεσα διαθέσιμη ή όταν οι στενώσεις του παχέος εντέρου αποτρέπουν μια διεξοδική αξιολόγηση, ένα κλύσμα βαρίου με διπλή αντίθεση και η παρακολούθηση του λεπτού εντέρου μπορεί να αποδειχθούν ωφέλιμα (77).

Η κολονοσκόπηση ή η σιγμοειδοσκόπηση και η βιοψία είναι οι δοκιμές επιλογής για τη διάγνωση της ελκώδους κολίτιδας (77). Χαρακτηριστικές αλλαγές της ελκώδους κολίτιδας αποτελούν η απώλεια του τυπικού αγγειακού μοτίβου, η παρουσία ευθρυπτότητας και εξέλκωσεων (77).

Διατροφική Διάγνωση

Η διατροφική διάγνωση σχετιζόμενη με τις ΙΦΝΕ περιλαμβάνει την υποθρεψία, την ανεπαρκή ενεργειακή πρόσληψη, την ανεπαρκή πρόσληψη τροφής από του στόματος, τις αυξημένες διατροφικές ανάγκες, την ανεπαρκή πρόσληψη βιταμινών και μετάλλων, την ελαττωματική χρήση θρεπτικών συστατικών, την αλληλεπίδραση των φαρμάκων με τα τρόφιμα, και τις μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις σχετιζόμενες με τη διατροφή (80).

Η υποθρεψία μπορεί να είναι υπαρκτή ακόμη και όταν οι ασθενείς με νόσο του Crohn βρίσκονται σε ύφεση. Η πρωτεΐνο-ενεργειακή δυσθρεψία και άλλα διατροφικά ελλείμματα μπορούν να προκληθούν από τη μειωμένη πρόσληψη θρεπτικών συστατικών, τη δυσασορρόφηση, την αλληλεπίδραση των φαρμάκων με τα τρόφιμα, και την ανορεξία. Οι καταστάσεις αυτές μπορούν με τη σειρά τους να οδηγήσουν σε ανεμία, οστοπόρωση, μειωμένη επούλωση πληγών και εκτεθειμένο ανοσοποιητικό σύστημα (80).

Η υποθρεψία είναι μια σημαντική επιπλοκή των ΙΦΝΕ, και είναι κυρίως υπεύθυνη για τη χρόνια απώλεια βάρους στους ασθενείς αυτούς (3). Μέχρι στιγμής, τα υπάρχοντα στοιχεία δηλώνουν πως η υποθρεψία επηρεάζει ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών με ΙΦΝΕ και υπολογίζεται ότι αγγίζει το 65% με 75% των ασθενών με νόσο του Crohn και το 18% με 62% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα (3). Αν η υποθρεψία υπολογισθεί με βάση την ανάλυση του δείκτη μάζας σώματος, ο επιπολασμός αυτής φαίνεται να είναι υψηλότερος στους ασθενείς με νόσο του Crohn σε σχέση με τους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, παρόλο που πολλοί συγγραφείς αναφέρουν παρόμοια ποσοστά επιπολασμού και στις δύο νόσους (2,81). Οι κύριοι παράγοντες που ευθύνονται για την εμφάνιση της υποθρεψίας στους ασθενείς με ΙΦΝΕ είναι η μειωμένη λήψη τροφής (82), οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες (83), η απώλεια θρεπτικών

συστατικών από το γαστρεντερικό σύστημα (82,83), οι αυξημένες ενεργειακές δαπάνες (84), και η φαρμακευτική θεραπεία (3).

Η διατροφική θεραπεία είναι αποτελεί σημαντικό μέρος της αντιμετώπισης της ενεργούς νόσου. Οι διατροφικές ανάγκες και τα διατροφικά ελλείματα είναι σημαντικά διαφορετικά κατά τη διάρκεια της ύφεσης. Οξεία συμπτώματα τόσο της ελκώδους κολίτιδας όσο και της νόσου του Crohn περιλαμβάνουν τη διάρροια και τον κοιλιακό πόνο. Εξαιτίας της αυξημένης κινητικότητας, μειώνεται η ικανότητα της πέψης και απορρόφησης (80). Επιπρόσθετα, η σοβαρή διάρροια μπορεί να οδηγήσει σε δυσαπορρόφηση όλων των θρεπτικών συστατικών. Τα συμπτώματα αυτά μπορούν να οδηγήσουν και σε μειωμένη διατροφική πρόσληψη από του στόματος. Πολλοί ασθενείς, επιλεκτικά επιλέγουν να περιορίζουν την πρόσληψη της τροφής με σκοπό να μειώσουν τα συμπτώματα κατά τη διάρκεια της έξαρσης της νόσου. Ο πόνος προκαλεί γενική ανορεξία, η οποία μειώνει επιπλέον τη διατροφική πρόσληψη (80).

Όταν υπάρχει λοίμωξη και φλεγμονή ή όταν ο ασθενής έχει πυρετό, οι ενεργειακές ανάγκες είναι υψηλότερες από ότι φυσιολογικά. Οι πρωτεϊνικές ανάγκες είναι αυξημένες, και σε ορισμένες περιπτώσεις έως 150% μεγαλύτερες από τις φυσιολογικές ανάγκες. Περίπου το 50% των ασθενών με νόσο του Crohn παρουσιάζουν αρνητικό ισοζύγιο νατρίου. Οι ασθενείς με νόσο του Crohn είναι σε αυξημένο κίνδυνο για μικροθρεπτικές ελλείψεις και κυρίως ασβεστίου, βιταμίνης D, βιταμίνης B12, σιδήρου, ψευδαργύρου, και μαγνησίου εξαιτίας της δυσαπορρόφησης και της απώλειας στο αίμα και της διάρροιας (80).

Έλλειψη Σιδήρου

Χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης και σιδήρου μπορεί να εμφανιστούν σχεδόν στο 1/3 των ασθενών με ΙΦΝΕ. Κατά την αξιολόγηση του σιδήρου, είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη τα επίπεδα του ορού του σιδήρου, της ολικής ικανότητας δέσμευσης του σιδήρου και της φερριτίνης, μαζί με τις αιματολογικές εξετάσεις με σκοπό την εξακρίβωση της αιτίας της έλλειψης σιδήρου.

Έλλειψη Ψευδαργύρου

Η έλλειψη ψευδαργύρου παρατηρείται συνήθως σε ασθενείς με ΙΦΝΕ και σύνδρομο βραχέος εντέρου. Η αναπλήρωση σε αυτούς τους ασθενείς συνήθως γίνεται μέσω της παρεντερικής διατροφής. Ο έλεγχος των επιπέδων του ψευδαργύρου στους ασθενείς αυτούς είναι ωφέλιμος. Η υπερβολική συμπληρωματική χορήγηση ψευδαργύρου μπορεί να οδηγήσει σε ανεπάρκεια χαλκού, όπου μπορεί να εμφανίζεται με τη μορφή κούρασης ή αναιμίας. Σε ασθενείς με συρίγγια ή διάρροια, 12 mg ψευδαργύρου πρέπει να προστίθενται για κάθε χαμένο λίτρο.

Έλλειψη Μαγνησίου

Ασθενείς με ΙΦΝΕ μπορεί να εμφανίσουν έλλειψη μαγνησίου. Οι περισσότεροι ασθενείς με υπομαγνησισαίμια είναι ασυμπτωματικοί. Η μείωση των επιπέδων του μαγνησίου με ταυτόχρονη εμφάνιση συμπτωμάτων στους ασθενείς μπορεί να σχετίζεται με πολλαπλές βιοχημικές ανωμαλίες συμπεριλαμβανομένων της υποκαλιαιμίας, υποασβεσταιμίας και της μεταβολικής οξείδωσης (85). Η σοβαρή έλλειψη μαγνησίου μπορεί να είναι αποτέλεσμα ύπαρξης καρδιακής αρρυθμίας και νευρομυικών εκδηλώσεων όπως είναι ο τρόμος, οι παραισθήσεις, οι επιληπτικές κρίσεις ακόμα και το κόμα. Για ήπια έλλειψη μαγνησίου, μπορούν να χρησιμοποιηθούν φάρμακα από το στόμα, παρόλα αυτά πρέπει να τονιστεί ότι αυτά μπορεί να επιδεινώσουν τη διάρροια σε ασθενείς όπου ήδη υποφέρουν από το συγκεκριμένο σύμπτωμα (85).

Έλλειψη Βιταμίνης D

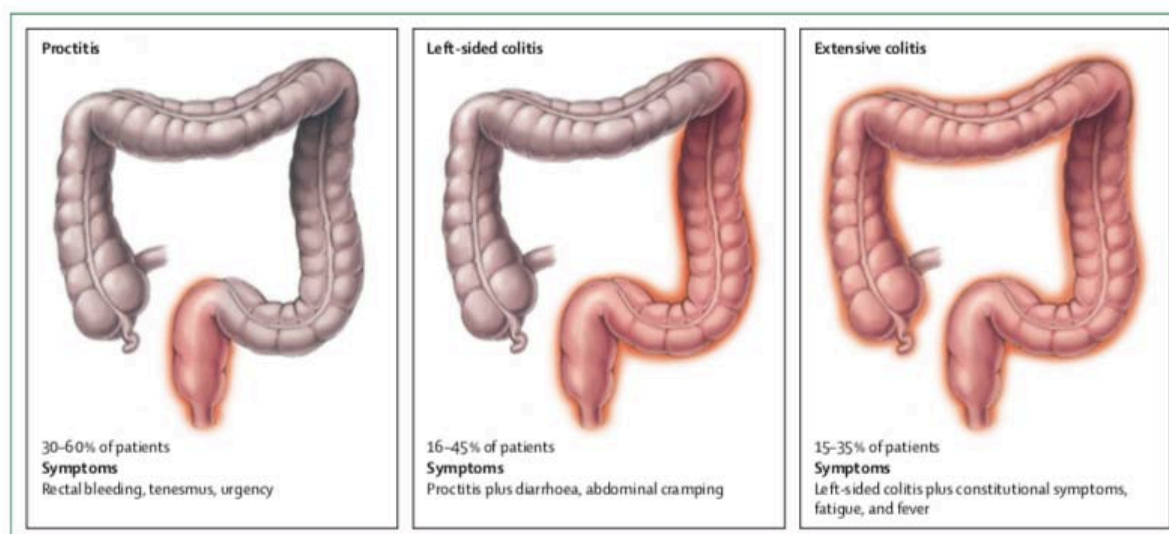
Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι χαμηλότερα επίπεδα πλάσματος βιταμίνης D μπορεί να σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης τόσο ελκώδους κολίτιδας όσο και νόσου του Crohn. Η συσχέτιση αυτή ήταν πιο σημαντική για τη νόσο του Crohn. Η έλλειψη βιταμίνης D έχει συσχετισθεί επίσης και με χαμηλότερη ποιότητα ζωής των ασθενών με ΙΦΝΕ. Τα επίπεδα της 25-OH βιταμίνης D πρέπει να ελέγχονται στενά και η έλλειψη τους να διορθώνεται. Παρόλο που δεν υπάρχουν συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες για τον επανέλεγχο των επιπέδων της βιταμίνης D σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, ο επανέλεγχος των επιπέδων 3 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας μπορεί να βοηθήσει στην αξιολόγηση της καταλληλότητας της θεραπείας.

Κλινική Εικόνα

Ελκώδης Κολίτιδα

Η ελκώδης κολίτιδα είναι μια χρόνια ασθένεια που επηρεάζει τον βλεννογόνο του παχέος εντέρου και παρουσιάζεται συχνότερα με αίμα στα κόπρανα και διάρροια. Μέχρι και το 15% των ασθενών μπορεί αρχικά να παρουσιάσει σοβαρή μορφή της ασθένειας. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν την ακράτεια, την κούραση, την αυξημένη συχνότητα των κινήσεων του εντέρου, την έκκριση βλέννας, τις νυχτερινές αδυναμίες και την κοιλιακή δυσφορία (κράμπες), αν και ο κοιλιακός πόνος τείνει να είναι λιγότερο χαρακτηριστικό γνώρισμα από ό, τι στη νόσο του Crohn. Ο πυρετός και η απώλεια βάρους μπορούν επίσης να εμφανιστούν στις σοβαρότερες μορφές της ασθένειας. Η κλινική παρουσίαση μπορεί να ποικίλει ανάλογα με την έκταση της ασθένειας. Οι ασθενείς με πρωκτίτιδα μπορεί να έχουν κυρίως αίσθηση ατελούς κένωσης, ενώ στην πανκολίτιδα, η αιματηρή διάρροια και ο κοιλιακός πόνος μπορεί να είναι πιο εμφανείς. Οι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα μπορεί να έχουν πρωκτικές σχισμές λόγω ερεθισμού τους από τη διάρροια, αλλά η παρουσία πρωκτικών ή περιπρωκτικών συρίγγων θα πρέπει να προκαλέσει υποψία για την ύπαρξη της νόσου του Crohn.

Εξωεντερικές εκδηλώσεις μπορεί να εμφανιστούν σε περίπου ένα τρίτο των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα, και μέχρι το ένα τέταρτο των ασθενών αυτών μπορεί να παρουσιάζει εξωεντερικές εκδηλώσεις πριν από τη διάγνωση της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου. Η περιφερική αρθρίτιδα φαίνεται να είναι η συνηθέστερη εξωεντερική εκδήλωση, ενώ η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα και το γαγγραινώδες πυόδερμα είναι πιο συχνές στην ελκώδη κολίτιδα από ό, τι στη νόσο του Crohn. Ο κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου αυξάνεται τρεις με τέσσερις φορές και είναι μεγαλύτερος όταν η ασθένεια βρίσκεται σε έξαρση ή ο ασθενής κάνει χρήση φαρμακευτικής αγωγής με κορτικοστεροειδή.



Εικόνα 6. Ταξινόμηση κατά Montreal της ελκώδους κολίτιδας (21)

Νόσος του Crohn

Η νόσος του Crohn συνδέεται με τοπικές και εξωεντερικές επιπλοκές και με επιπλοκές που σχετίζονται με τη υποθρεψία. Οι τοπικές επιπλοκές περιλαμβάνουν εντερική απόφραξη, σοβαρή αιμορραγία, οξεία διάτρηση, ανάπτυξη συρίγγων, σχηματισμό αποστήματος, και τοξικό megacolon. Η νόσος του Crohn και η ελκώδης κολίτιδα μοιράζονται μια σειρά εξωεντερικών εκδηλώσεων σχετιζόμενων με τη φλεγμονώδη δραστηριότητα της νόσου (86). Αυτές οι επιπλοκές περιλαμβάνουν, διαταραχές του δέρματος όπως το οζώδες ερύθημα και το γαγγραινώδες πυόδερμα, τη σκληρυντική χολαγγειίτιδα που τυπικά εμφανίζεται με αύξηση της συγκέντρωσης της αλκαλικής φωσφατάσης στον ορό, τη δευτερογενή αμυλοείδωση που μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια (87,88), και τη φλεβική και αρτηριακή θρομβοεμβολή (89,90).

Πίνακας 3. Αξιολόγηση της ενεργότητας της ελκώδους κολίτιδας με τη χρήση δεικτών

Ονομασία Δείκτη	Συντομο- γραφία	Εύρος (όριο ύφεσης)	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
Κλινικοί				
Simple Clinical Colitis Activity Index	SCCAI	0-19 (≤2)	<ul style="list-style-type: none"> Μπορεί να συμπληρωθεί από τον ασθενή Συμπεριλαμβάνει σημαντικούς παράγοντες Αξιόπιστος, έγκυρος, εφαρμόσιμος 	<ul style="list-style-type: none"> Όχι επικυρωμένος
Partial Mayo Score	NA	0-9 (≤1)	<ul style="list-style-type: none"> Ευρεία χρήση Διαχωρισμός ύφεσης με ενεργή νόσο 	<ul style="list-style-type: none"> Όχι επικυρωμένος Βασίζεται στην υποκειμενική συμπλήρωση του Physician Global Assessment
Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index	PUCAI	0-85 (<10)	<ul style="list-style-type: none"> Επικυρωμένος Αξιόπιστος και στους ενήλικες Μπορεί να επιτρέπει λιγότερο συχνή ενδοσκοπική αξιολόγηση 	<ul style="list-style-type: none"> Δεν έχει εφαρμοστεί ευρέως στον ενήλικο πληθυσμό
Truelove and Witss' Severity Index	TWC		<ul style="list-style-type: none"> Αντικειμενικά κριτήρια για την οξεία κολίτιδα Χρήσιμος προγνωστικός δείκτης 	<ul style="list-style-type: none"> Εφαρμόζεται ευρέως, ενώ δεν είναι επικυρωμένος
Ενδοσκοπικοί Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity	UCEIS	0-8 (≤1)	<ul style="list-style-type: none"> Επικυρωμένος Εύκολος στη χρήση Πλέον χρησιμοποιείται στις κλινικές δοκιμές 	<ul style="list-style-type: none"> Δεν λαμβάνει υπόψη την έκταση της νόσου Δεν υπάρχουν όρια για την ήπια, μέτρια και σοβαρή νόσο
Mayo Clinic Index: endoscopic sub-score		0-3 (≤1)	<ul style="list-style-type: none"> Εύκολος στη χρήση Χρησιμοποιείται συχνά σε κλινικές δοκιμές αλλά και στην κλινική πράξη 	<ul style="list-style-type: none"> Δεν λαμβάνει υπόψη την έκταση της νόσου Χρησιμοποιεί υποκειμενικούς όρους με αποτέλεσμα τη μειωμένη συμφωνία
Ιστολογικοί Riley Score	NA	0-18	<ul style="list-style-type: none"> Χρησιμοποιείται ευρέως Απλός 	<ul style="list-style-type: none"> Εν μέρει επικυρωμένος

Ονομασία Δείκτη	Συντομο- γραφία	Εύρος (όριο ύφεσης)	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
Geboes Score	NA	0-5.4 (≤3.1)	<ul style="list-style-type: none"> Χρησιμοποιείται ευρέως 	<ul style="list-style-type: none"> Περιλαμβάνει αντικείμενα με χαμηλή αναπαραγωγικότητα Εν μέρει επικυρωμένος Περιλαμβάνει αντικείμενα με χαμηλή αναπαραγωγικότητα
Nancy Histological Index	NA	0-4 (0)	<ul style="list-style-type: none"> Επικυρωμένος Αξιόπιστος Απλός Εύκολος στη χρήση 	<ul style="list-style-type: none"> Έλλειψη δεδομένων για την προγνωστική αξία των εκβάσεων στην ελκώδη κολίτιδα
Roberts Histopathological Index	RHI	0-12 (≤6)	<ul style="list-style-type: none"> Επικυρωμένος 	<ul style="list-style-type: none"> Έλλειψη δεδομένων για την προγνωστική αξία των εκβάσεων στην ελκώδη κολίτιδα
Ακτινολογικοί Magnetic Resonance Colonography Simplified Index	MRC-S	0-4 (0)	<ul style="list-style-type: none"> Απλός 	<ul style="list-style-type: none"> Όχι επικυρωμένος Κόστος Διαθεσιμότητα MRI
Segmental Magnetic Resonance Score	MR-score-S	0-6 (0)	<ul style="list-style-type: none"> Καλή αναπαραγωγικότητα Δεν χρειάζεται εντερική προετοιμασία 	<ul style="list-style-type: none"> Όχι επικυρωμένος Κόστος Διαθεσιμότητα MRI
Bowel Ultrasound Severity Score	NA	0-3 (0)	<ul style="list-style-type: none"> Μεγάλη συμφωνία μεταξύ των σκορ και της ενδοσκοπικής ενεργότητας της νόσου 	<ul style="list-style-type: none"> Όχι επικυρωμένος Εξαρτάται από τον χειριστή
Βιοδείκτες C-Reactive Protein	CRP	0 έως >200 mg/l (≤5 mg/l)	<ul style="list-style-type: none"> Ευρέως διαθέσιμος 	<ul style="list-style-type: none"> Λιγότερο χρήσιμος στην ήπια νόσο Χαμηλή συσχέτιση με την ενδοσκοπική ενεργότητα της νόσου
Fecal Calprotectin	FC	0 έως >1000 μg/g (<50 έως <250 μg/g)	<ul style="list-style-type: none"> Χρήσιμος για τον έλεγχο της ενεργότητας της νόσου στην ελκώδη κολίτιδα 	<ul style="list-style-type: none"> Μεγάλο εύρος ορίων για το διαχωρισμό της ενεργής με τη μη-ενεργή νόσο
Ποιότητας Ζωής				

Ονομασία Δείκτη	Συντομογραφία	Εύρος (όριο ύφεσης)	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
IBD-Control8	NA	0-16 (16= βέλτιστη ποιότητα ζωής)	<ul style="list-style-type: none"> Εύκολος στη χρήση Δεν χρειάζεται πληρωμή για την άδεια χρήση 	<ul style="list-style-type: none"> Δύσκολος στον υπολογισμό της συνολικής βαθμολογίας
Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire	SIBDQ	10-70 (70= βέλτιστη ποιότητα ζωής)	<ul style="list-style-type: none"> Εύκολος στη χρήση Ευρέως αποδεκτός Επικυρωμένος Αναπαράξιμος 	<ul style="list-style-type: none"> Χρειάζεται πληρωμένη για την άδεια χρήσης
Crohn's Ulcerative Colitis Questionnaire-8	CUCQ-8	0-8 (8= βέλτιστη ποιότητα ζωής)	<ul style="list-style-type: none"> Εύκολος στη χρήση Επικυρωμένος Δεν απαιτείται πληρωμή για την άδεια χρήση 	<ul style="list-style-type: none"> Δύσκολος στον υπολογισμό της συνολικής βαθμολογίας
CRP: C-Reactive Protein; CUCQ-8: Crohn's Ulcerative Colitis Questionnaire-8; FC: Fecal Calprotectin; MR-score-S: Segmental Magnetic Resonance Score; MRC-S: Magnetic Resonance Colonography Simplified Index; PUCAI: Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index; RHI: Roberts Histopathological Index; SCCAI: Simple Clinical Colitis Activity Index; SIBDQ: Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; TWC: Truelove and Witss' Severity Index; UCEIS: Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity;				

Πίνακας 4. Αξιολόγηση της ενεργότητας της νόσου του Crohn με τη χρήση δεικτών

Ονομασία Δείκτη	Συντομογραφία	Εύρος (όριο ύφεσης)	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
Κλινικοί				
Crohn's Disease Activity Index	CDAI	0-600 (<150)	<ul style="list-style-type: none"> Χρησιμοποιείται ευρέως 	<ul style="list-style-type: none"> Πολύπλοκος υπολογισμός της τελικής βαθμολογίας Μεγάλη μεταβλητότητα
Harvey-Bradshaw Index	HBI	0-50 (≤ 4)	<ul style="list-style-type: none"> Εύκολος στη χρήση Λιγότερο πολύπλοκος από το CDAI Σχετίζεται καλά με το CDAI 	<ul style="list-style-type: none"> Χαμηλή συνεισφορά στη συνολική βαθμολογία της περιπρωκτικής νόσου
Perianal Crohn's Disease Activity Index	PCDAI	0-19	<ul style="list-style-type: none"> Εύκολος στη χρήση 	<ul style="list-style-type: none"> Δεν επιτρέπει την καταγραφή της σοβαρότητας για τις φίστουλες
Ενδοσκοπικοί Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity	CDEIS	0-44 (<3)	<ul style="list-style-type: none"> Gold-standard Αναπαράξιμος Επικυρωμένος 	<ul style="list-style-type: none"> Πολύπλοκος Πολύπλοκος στη χρήση στην κλινική πράξη

Ονομασία Δείκτη	Συντομογραφία	Εύρος (όριο ύφεσης)	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease	SES-CD	0-56	<ul style="list-style-type: none"> Χρησιμοποιείται ευρέως στις κλινικές μελέτες Απλοποιημένη έκδοση του CDEIS Επικυρωμένος 	<ul style="list-style-type: none"> Χρειάζεται εμπειρία και εκπαίδευση Δεν συσχετίζεται με το CDAI Όχι τόσο συχνή χρήση στις κλινικές μελέτες Ελαφρώς λιγότερα πολύπλοκος από το CDEIS
Rutgeerts' Post-operative Endoscopic Index	NA	i0-i4 (<i2)	<ul style="list-style-type: none"> Χρησιμοποιείται ευρέως στην κλινική πράξη αλλά και στις κλινικές μελέτες 	<ul style="list-style-type: none"> Μόνη χρήση μετά από ειλεοκολική εκτομή
Ιστολογικοί Colonic and Ileal Global Histologic Disease Activity Score	CGHAS IGHAS	0-16	<ul style="list-style-type: none"> Λαμβάνει υπ' όψιν μικρή ενεργότητα νόσου 	<ul style="list-style-type: none"> Όχι επικυρωμένος Δεν υπάρχουν δεδομένα για την αναπαραγωγικότητα
Ακτινολογικοί Magnetic Resonance Index of Activity	MaRIA	Σταδιακή ίαση βλενογόνο υ <7 σταδιακή ίαση ελκών <11	<ul style="list-style-type: none"> Επικυρωμένος Συσχετίζεται καλά με την ενδοσκόπηση 	<ul style="list-style-type: none"> Ίσως είναι προτιμότερο να χρησιμοποιείται στις κλινικές δοκιμές και όχι στην κλινική πράξη
Van Assche MRI-Based Score for Severity of Perianal Crohn's Disease	NA	0-24	<ul style="list-style-type: none"> Επικυρωμένος 	<ul style="list-style-type: none"> Η χρησιμότητα στην κλινική πράξη μπορεί να είναι περιορισμένη λόγω της πολυπλοκότητας
Limberg Scoring System for Bowel Ultrasonography	Limberg Score	0-4	<ul style="list-style-type: none"> Χρησιμοποιείται ευρέως 	<ul style="list-style-type: none"> Όχι επικυρωμένος
Βιοδείκτες C-Reactive Protein	CRP	0 έως >200 mg/l (≤5 mg/l)	<ul style="list-style-type: none"> Χρήσιμος για τον έλεγχο της ενεργότητας της νόσου του Crohn 	<ul style="list-style-type: none"> Μέτρια συσχέτιση με την ενδοσκοπική ενεργότητα της νόσου
Fecal Calprotectin	FC	0 έως >1000 μg/g (<50 έως <250 μg/g)	<ul style="list-style-type: none"> Χρήσιμος για τον έλεγχο της ενεργότητας της νόσου του Crohn 	<ul style="list-style-type: none"> Μεγάλο εύρος ορίων για το διαχωρισμό της ενεργής με τη μη-ενεργή νόσο

Ονομασία Δείκτη	Συντομογραφία	Εύρος (όριο ύφεσης)	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
Ποιότητας Ζωής IBD-Control8	NA	0-16 (16= βέλτιστη ποιότητα ζωής)	<ul style="list-style-type: none"> Εύκολος στη χρήση Δεν χρειάζεται πληρωμή για την άδεια χρήσης 	<ul style="list-style-type: none"> Δύσκολος στον υπολογισμό της συνολικής βαθμολογίας
Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire	SIBDQ	10-70 (70= βέλτιστη ποιότητα ζωής)	<ul style="list-style-type: none"> Εύκολος στη χρήση Ευρέως αποδεκτός Επικυρωμένος Αναπαράξιμος 	<ul style="list-style-type: none"> Χρειάζεται πληρωμένη για την άδεια χρήσης
Crohn's Ulcerative Colitis Questionnaire-8	CUCQ-8	0-8 (8= βέλτιστη ποιότητα ζωής)	<ul style="list-style-type: none"> Εύκολος στη χρήση Επικυρωμένος Δεν χρειάζεται πληρωμή για την άδεια χρήσης 	<ul style="list-style-type: none"> Δύσκολος στον υπολογισμό της συνολικής βαθμολογίας

CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CDEIS: Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity; Colonic Global Histologic Disease Activity Score CGHDAS; CRP: C-Reactive Protein; CUCQ-8: Crohn's Ulcerative Colitis Questionnaire-8; FC: Fecal Calprotectin; HBI: Harvey-Bradshaw Index; Ileal Global Histologic Disease Activity Score: IGHDAS; MaRIA: Magnetic Resonance Index of Activity; PCDAI: Perianal Crohn's Disease Activity Index; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; SIBDQ: Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire;

Συμπτώματα

Παρόλο που η ελκώδης κολίτιδα και η νόσος του Crohn εμφανίζουν κοινά χαρακτηριστικά, διαφέρουν ως προς τη θέση και τη φύση των φλεγμονωδών αλλαγών (91). Σε μικροσκοπικό επίπεδο, η νόσος του Crohn μπορεί να επηρεάσει όλα τα στρώματα του εντερικού τοιχώματος, ενώ η ελκώδης κολίτιδα περιορίζεται στο εσωτερικό τοίχωμα (91). Καθώς οι δύο ασθένειες παρουσιάζουν κοινά συμπτώματα, η διάγνωση τους συχνά καθίσταται δύσκολη. Τα συμπτώματα τείνουν να διαφέρουν ανάλογα με τον τύπο των ΙΦΝΕ (91). Στον **Πίνακα 1** παρουσιάζονται οι κύριες διαφορές ανάμεσα στα χαρακτηριστικά της νόσου του Crohn και της ελκώδους κολίτιδας. Οι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα τείνουν να βιώνουν πόνο στο κάτω αριστερό μέρος της κοιλιάς καθώς να εμφανίζουν διάρροια (91). Ως αποτέλεσμα, οι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα μπορεί να παρουσιάσουν απώλεια βάρους και αίμα κατά την εξέταση του ορθού (91). Αντίθετα, οι ασθενείς με νόσο του Crohn εμφανίζουν πόνους στο κάτω δεξί μέρος της κοιλιάς ενώ η αιμορραγία από το ορθό είναι λιγότερο συχνή στους ασθενείς αυτός συ σύγκριση με τους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (91).

Αντιμετώπιση

Μη Φαρμακολογική Αντιμετώπιση

Ιατρική Διατροφή Θεραπεία

Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ έχουν αυξημένο κίνδυνο για διατροφικά προβλήματα για διάφορους λόγους που σχετίζονται με την ασθένεια και την αντιμετώπιση της. Συνεπώς, ο πρωταρχικός στόχος της ιατρικής διατροφικής θεραπείας είναι να αποκαταστήσει και διατηρήσει τη διατροφική κατάσταση του ασθενή. Τα τρόφιμα, τα διατροφικά και μικροθρεπτικά συμπληρώματα, η εντερική και παρεντερική διατροφή μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την επίτευξη αυτής της αποστολής. Η διατροφή από του στόματος και τα άλλα μέσα υποστήριξης της διατροφής μπορούν να αλλάζουν κατά τη διάρκεια της ύφεσης και έξαρσης της νόσου (23).

Τα άτομα με ΙΦΝΕ έχουν συχνά φόβους και παρανοήσεις σχετικά με τα συμπτώματα της ΓΠ και τον ρόλο των τροφίμων. Οι ασθενείς συχνά συγχέονται με διατροφικές συμβουλές από συνεργάτες, διάφορα μέσα ενημέρωσης και παρόχους υγειονομικής περίθαλψης. Η εκπαίδευση αποτελεί βασική μορφή διατροφικής παρέμβασης. Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ θεωρούν ότι η διατροφή αποτελεί σημαντική θεραπευτική μέθοδο για την ολιστική διαχείριση της νόσου (92). Οι έρευνες αναφέρουν ότι έως και το 68% των ασθενών περιορίζουν τη διατροφή τους σε μια προσπάθεια τους να ελέγξουν τα συμπτώματα και να αποφύγουν την επιδείνωση της νόσου (92,93). Παρόλο που έχουν προταθεί διάφορα διατροφικά μοτίβα και τροποποιήσεις διάφορων συστατικών της διατροφής για την αντιμετώπιση των ΙΦΝΕ, καμία πρόταση μέχρι στιγμής δεν έχει αποδειχθεί αποτελεσματική. Δεν υπάρχει κάποιο ενιαίο σχήμα διατροφής για τη μείωση των συμπτωμάτων ή τη μείωση των εξάρσεων στις ΙΦΝΕ. Η δίαιτα και τα συγκεκριμένα θρεπτικά συστατικά διαδραματίζουν υποστηρικτικό ρόλο στη διατήρηση της διατροφικής κατάστασης, περιορίζοντας τις εξάρσεις των συμπτωμάτων και στηρίζοντας την ανάπτυξη σε παιδιατρικούς ασθενείς (23).

Η ικανότητα της παρεντερικής ή εντερικής διατροφής για την πρόκληση ύφεσης στις ΙΦΝΕ έχει συζητηθεί για αρκετά χρόνια. Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας τους είναι πολύπλοκη εξαιτίας της φυσικής πορείας της νόσου με εναλλασσόμενα διαστήματα εξάρσεων και υφέσεων, καθώς επίσης και από τη γενετική ποικιλομορφία των ασθενών (23). Οι μελέτες έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι η διατροφή μπορεί να προκαλέσει κάποια κλινική ύφεση όταν χρησιμοποιείται ως μοναδική πηγή θεραπείας, η απόλυτη ηρεμία στη δραστηριότητα του εντέρου που επιτυγχάνεται με την παρεντερική διατροφή δεν είναι κατά ανάγκη απαραίτητη για την επίτευξη της ύφεσης, η εντερική διατροφή έχει τη δυνατότητα να τρέφει το εντερικό επιθήλιο και να μεταβάλλει τη γαστρεντερική χλωρίδα με αποτέλεσμα να είναι η προτιμώμενη οδός διατροφικής υποστήριξης, η εντερική διατροφή μπορεί να μετριάσει ορισμένα στοιχεία της φλεγμονώδους διαδικασίας, να χρησιμεύσει ως πολύτιμη πηγή θρεπτικών ουσιών που απαιτούνται για την αποκατάσταση των γαστρεντερικών προβλημάτων και να

συμβάλλει στον περιορισμό των στεροειδών, και τέλος τα παιδιά επωφελούνται από τη χρήση της εντερικής διατροφής, είτε ως μοναδική πηγή διατροφής είτε συμπληρωματικά με τη διατροφή από το στόματος, για να διατηρήσουν την ανάπτυξη και να μειώσουν την εξάρτηση από τα στεροειδή που μπορεί να επηρεάσουν την ανάπτυξη και την οστική νόσο (94).

Η έγκαιρη διατροφική υποστήριξη αποτελεί βασικό συστατικό της θεραπείας για την αποκατάσταση και διατήρηση της διατροφικής υγείας. Ο υποσιτισμός θέτει σε κίνδυνο την πεπτική και απορροφητική λειτουργία αυξάνοντας τη διαπερατότητα της γαστρεντερικής οδού σε πιθανούς φλεγμονώδεις παράγοντες. Η παρεντερική διατροφή δεν είναι τόσο θρεπτικά πλήρης, έχει αυξημένο κίνδυνο μολυσματικών επιπλοκών και είναι ακριβότερη από την εντερική διατροφή. Ωστόσο, μπορεί να απαιτηθεί η παρεντερική διατροφή σε ασθενείς με εμμένονσα απόφραξη του εντέρου, συρίγγια και μεγάλες γαστρεντερικές εκτομές που οδηγούν σε σύνδρομο βραχέος εντέρου όπου η εντερική διατροφή δεν είναι εφικτή (23).

Οι ενεργειακές ανάγκες των ασθενών με ΙΦΝΕ δεν αυξάνονται σημαντικά (εκτός εάν είναι επιθυμητή η αύξηση του βάρους). Από την άλλη μεριά, οι πρωτεϊνικές ανάγκες πιθανόν να είναι αυξημένες ανάλογα με τη σοβαρότητα και το στάδιο της νόσου. Η φλεγμονή και η θεραπεία με κορτικοστεροειδή προκαλούν αρνητικό ισοζύγιο αζώτου και προκαλούν απώλεια μυϊκής μάζας (23). Οι απώλειες πρωτεϊνών παρατηρούνται επίσης σε περιοχές του εντερικού βλεννογόνου που έχουν φλεγμονή και εξελκώματα μέσω ελαττωμάτων στις στενές επιθηλιακές συνδέσεις. Για τη διατήρηση θετικής ισορροπίας αζώτου συνιστάται η χορήγηση πρωτεΐνης 1,3 έως 1,5g/kg/ημέρα (23).

Μπορεί να χρειαστεί συμπληρωματική χορήγηση βιταμινών, όπως φυλλικό οξύ, Β6 και Β12, καθώς και μετάλλων όπως ο σίδηρος και ιχνοστοιχείων για την αποκατάσταση των αποθηκών ή για τη διατήρηση εξαιτίας της δυσπεψίας, της δυσαπορρόφησης, των αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων και τροφίμων ή επειδή ο ασθενής αδυνατεί να έχει επαρκή διατροφική πρόσληψη (95). Η διάρροια μπορεί να επιδεινώσει τις απώλειες ψευδαργύρου, καλίου και σεληνίου. Οι ασθενείς που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή μπορεί να χρειαστούν συμπληρωματική χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D. Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο οστεοπενίας και οστεοπόρωσης. Τα επίπεδα της 25-OH βιταμίνης D και η οστική πυκνότητα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά και να γίνεται συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D όπου κρίνεται απαραίτητη (96). Η χρήση τροφίμων και συμπληρωμάτων που περιέχουν πρεβιοτικά και προβιοτικά συνεχίζει να διερευνάται για τη δυνατότητά τους να μεταβάλλουν το εντερικό μικροβίωμα. Ωστόσο, το όφελος παραμένει ακόμη μη αποδεδειγμένο (97).

Στην καθημερινή ζωή, τα άτομα με ΙΦΝΕ εμφανίζουν διαλείπουσες εξάρσεις της νόσου που χαρακτηρίζονται από ναυτία, μερικές αποφράξεις, φούσκωμα, κοιλιακό πόνο ή διάρροια. Πολλοί ασθενείς αναφέρουν συγκεκριμένες, εξατομικευμένες τροφικές δυσανεξίες (98). Οι ασθενείς μερικές φορές συμβουλεύονται να εξαλείψουν τα τρόφιμα που υποπτεύονται ότι είναι υπεύθυνα για τη δυσανεξία. Συχνά, ο ασθενής είναι ολόένα και πιο απογοητευμένος καθώς η δίαιτα του γίνεται προοδευτικά πιο περιορισμένη και τα συμπτώματα εξακολουθούν να μην υποχωρούν. Η υποθερμία

αποτελεί σημαντικό κίνδυνο για τους ασθενείς με ΙΦΝΕ και μια υπερβολικά περιορισμένη διατροφή αυξάνει μόνο την πιθανότητα υποθρεψίας και απώλειας βάρους (23).

Κατά τη διάρκεια οξέων και σοβαρών εξάρσεων της νόσου, η διαίτα θα πρέπει να προσαρμόζεται στον κάθε ασθενή (23). Σε ασθενείς με ταχεία εντερική διέλευση, εκτεταμένες εκτομές του εντέρου ή εκτεταμένη ασθένεια του λεπτού εντέρου, μπορεί να διακυβεύεται η απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η υπερβολική πρόσληψη φρουκτόζης, λακτόζης ή σορβιτόλης μπορεί να συμβάλει στις κοιλιακές κράμπες, στην παραγωγή αερίων, και διάρροιας, ενώ η υπερβολική πρόσληψη λίπους μπορεί να οδηγήσει σε στεατόρροια (23). Ωστόσο, η επίπτωση της δυσανεξίας στη λακτόζη δεν είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με ΙΦΝΕ σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ, οι οποίοι μπορούν να ανεχτούν τη λακτόζη, δεν θα πρέπει να περιορίζουν τα τρόφιμα που περιέχουν λακτόζη, επειδή αυτά αποτελούν πολύτιμη πηγή υψηλής ποιότητας πρωτεϊνών, ασβεστίου και βιταμίνης D (23).

Τα προβιοτικά τρόφιμα και συμπληρώματα έχουν εξεταστεί ως δυνητικοί θεραπευτικοί παράγοντες για τις ΙΦΝΕ λόγω της ικανότητάς τους να τροποποιούν τη μικροβιακή χλωρίδα και να ρυθμίζουν ενδεχομένως την φλεγμονώδη αντίδραση του εντέρου (23). Συγκεκριμένα προβιοτικά συμπληρώματα φαίνεται να είναι αποτελεσματικά στην επαγωγή και διατήρηση της ύφεσης σε παιδιατρικούς και ενήλικες ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (99).

Παρόλο που τα προβιοτικά φαίνονται ωφέλιμα στην ελκώδη κολίτιδα, οι μελέτες που έχουν διεξαχθεί αναφορικά με τη χρήση προβιοτικών στη νόσο του Crohn, δεν έχουν δείξει σημαντική βελτίωση στην ενεργότητα της νόσου σε ενήλικο ή παιδιατρικό πληθυσμό, ούτε φαίνεται ότι τα προβιοτικά συμπληρώματα παρατείνουν την ύφεση στη νόσο του Crohn (99).

Πίνακας 2. Διαχείριση συμπτωμάτων και επιπλοκών στις ΙΦΝΕ

Συμπτώματα ή Επιπλοκές	Πιθανές Διατροφικές Λύσεις
Απώλεια βάρους ή απώλεια μυϊκής μάζας	Υπερθερμιδική, υπερπρωτεϊνική διαίτα
Ανορεξία ή πόνος κατά τη πρόσληψη τροφής	Μικρά, συχνά γεύματα Υγρά συμπληρώματα διατροφής Αν διαρκεί πολύ (>5 έως 7 ημέρες): στοιχειακή διατροφή μέσω καθετήρα σίτισης
Δυσαπορρόφηση	Υπερθερμιδική διαίτα Συμπληρωματική χορήγηση θρεπτικών συστατικών
Στεατόρροια	Περιορισμός λίπους Τριγλυκερίδια μέσης αλύσσου Συμπληρωματική χορήγηση θρεπτικών συστατικών

Συμπτώματα ή Επιπλοκές	Πιθανές Διατροφικές Λύσεις
Διάρροια	Αναπλήρωση υγρών και ηλεκτρολυτών Συμπληρωματική χορήγηση θρεπτικών συστατικών
Δυσανεξία στη λακτόζη	Αποφυγή τροφίμων που περιέχουν λακτόζη
Διατροφικά ελλείμματα	Θρεπτικά-πυκνή διαίτα Συμπληρωματική χορήγηση θρεπτικών συστατικών
Συρίγγια	Δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε φυτικές ίνες
Σοβαρή έξαρση της νόσου, σοβαρή απόφραξη του εντέρου	Ολική παρεντερική διατροφή

Δίαιτες Αποκλεισμού

Οι δίαιτες αποκλεισμού και συγκεκριμένα η Specific Carbohydrate Diet (SCD) (100), η IBD Anti-Inflammatory Diet (IBD-AID) (101), η διαίτα ελεύθερης γλουτένης (102), και η διαίτα χαμηλή σε FODMAPs (10), φαίνεται να έχουν απασχολήσει τους επαγγελματίες υγείας τα τελευταία χρόνια για την αντιμετώπιση των ΙΦΝΕ (103).

Η SCD αποτελεί μια νέα διατροφική προσέγγιση που κερδίζει την προσοχή των επαγγελματιών υγείας (103). Παρόλο που η SCD επαινείται σε πολυάριθμες ιστοσελίδες ασθενών με ΙΦΝΕ, ερευνητικά έχει μελετηθεί ελάχιστα (103). Το συγκεκριμένο διατροφικό μοτίβο, περιορίζει τους σύνθετους υδατάνθρακες και μειώνει τελείως τη πρόσληψη ζάχαρης από τη διατροφή, λόγω δυσαπορρόφησης των συστατικών και την πιθανή πρόκληση αλλοιώσεων στη μικροβιακή σύνθεση, συμβάλλοντας στην περαιτέρω εντερική φλεγμονή (104). Παρά τον αυξανόμενο αριθμό μελετών που αναφέρουν δυνητικά οφέλη της SCD στις ΙΦΝΕ, οι μελέτες βασίζονται σε μεγάλο βαθμό σε δεδομένα που έχουν αναφερθεί από τον ασθενή, έχουν συλλεγεί αναδρομικά, ενώ επίσης δεν έχουν συμπεριλάβει αντικειμενικούς δείκτες φλεγμονής (103). Η επίδραση της SCD στην κλινική πορεία των ΙΦΝΕ παραμένει να επικυρωθεί σε μεγάλες, τυχαιοποιημένες, δοκιμές, προτού να μπορέσει να εφαρμοστεί στην κλινική πράξη (103).

Η IBD-AID είναι μια διατροφή που έχει σχεδιαστεί για να μειώσει τη φλεγμονή και να παρέχει θρεπτικά συστατικά με σκοπό την προαγωγή του εντερικού μικροβιώματος (101). Περιλαμβάνει την τροποποίηση ορισμένων υδατανθράκων, δίνει έμφαση στην κατανάλωση προ- και πρεβιοτικών, διαχωρίζει τα λίπη και γενικά ενθαρρύνει την κατανάλωση μια ισορροπημένης διατροφής (103). Τέλος, οι υφές των τροφίμων τροποποιούνται όταν είναι αναγκαίο (101). Παρόλο που τα αποτελέσματα από μια μελέτη (101) φαίνονται πολλά υποσχόμενα, μια μεγάλη προοπτική δοκιμή παρέμβασης που θα

αξιολογεί δείκτες φλεγμονής στο αίμα και στα κόπρανα, μαζί με την κλινική δραστηριότητα της νόσου, είναι απαραίτητη πριν τη σύσταση της IBD-AID σε ασθενείς με ΙΦΝΕ (103).

Μια συγχρονική μελέτη σε ασθενείς με ΙΦΝΕ (n = 314) διαπίστωσε ότι 65,5% των ασθενών που ακολούθησαν δίαιτα χωρίς γλουτένη εμφάνισαν βελτίωση σε τουλάχιστον ένα κλινικό σύμπτωμα και το 38,3% έδειξε λιγότερες ή λιγότερο σοβαρές εξάρσεις (102). Ωστόσο, στην υπάρχουσα βιβλιογραφία δεν υπάρχει καμία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή που να εξετάσε την επίδραση μιας δίαιτας χωρίς γλουτένη στη διατήρηση της ύφεσης στις ΙΦΝΕ (103).

Η δίαιτα χαμηλή σε FODMAPs έχει προταθεί για την αντιμετώπιση των λειτουργικών γαστρεντερικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με ΙΦΝΕ που βρίσκονται σε ύφεση (103). Η συγκεκριμένη διατροφή περιλαμβάνει τον περιορισμό και την εισαγωγή ξανά ζυμωμένων oligo-, di-, και μονοσακχαριτών και πολυολών (105). Μελέτες δείχνουν την αποτελεσματικότητα της δίαιτας χαμηλής σε FODMAPs για την αντιμετώπιση του φουσκώματος, του κοιλιακού πόνου, της διάρροιας, και του μετεωρισμού (10,106). Ωστόσο, όπως και με τα προηγούμενα διατροφικά μοτίβα, δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που να έχουν εξετάσει την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της δίαιτα αυτής σε ασθενείς με IBD.

Φυτικές Ίνες

Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση που εξέτασε το ρόλο των φυτικών ινών στη διατήρηση της ύφεσης των ΙΦΝΕ, βρήκε αδύναμη την ένδειξη για την αποτελεσματικότητα των φυτικών ινών στη βελτίωση των εκβάσεων στην ελκώδη κολίτιδα (107). Η επίδραση των φυτικών ινών στη νόσο του Crohn δεν έχει προσδιοριστεί σαφώς, ωστόσο οι μελέτες δεν δείχνουν αυξημένο κίνδυνο έξαρσης ή επιπλοκών των ασθενείς με ΙΦΝΕ που καταναλώνουν υψηλότερες δόσεις φυτικών ινών, γεγονός που υποδηλώνει ότι η κατανάλωση φυτικών ινών είναι ασφαλής στις ΙΦΝΕ (108).

Φυσική Δραστηριότητα

Η μειωμένη καρδιαγγειακή λειτουργία (109), η επιδεινωμένη μυϊκή λειτουργία (110), και η δευτεροπαθής οστεοπόρωση (111) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Η περιορισμένη φυσική δραστηριότητα, και ιδιαίτερα σε ασθενείς με νόσο του Crohn (103), λόγω της κούρασης μπορεί εν μέρει να εξηγήσει αυτές τις αρνητικές εκβάσεις. Αντιθέτως, η τακτική σωματική άσκηση φαίνεται να βελτιώνει την ενεργότητα της νόσου και την κούραση των ασθενών με ΙΦΝΕ (112).

Ψυχοθεραπεία

Οι ΙΦΝΕ έχουν συσχετιστεί με αρνητικές ψυχοκοινωνικές εκβάσεις όπως είναι η μειωμένη ποιότητα ζωής (113), το άγχος, και η κατάθλιψη (114). Δεδομένου ότι η ψυχολογική λειτουργία μπορεί να

επηρεάσει την ευημερία και την ψυχική υγεία των ατόμων, η διαχείριση του άγχους και η αντιμετώπιση των τυχόν προβλημάτων ψυχικής υγείας μπορεί να είναι σημαντικά για την επίτευξη μιας καλής ποιότητας ζωής και γενικής υγείας (103).

Φαρμακευτική Αντιμετώπιση

Η επιλογή του κατάλληλου φαρμάκου εξαρτάται από τη σοβαρότητα, την προηγούμενη πορεία (υποτροπιάζουσα ή επίμονη ενεργό νόσο) και το σημείο εντοπισμού της νόσου (115). Τα κύρια φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση των ΙΦΝΕ είναι τα αμινοσαλικυλικά, τα κορτικοστεροειδή, οι θειοπουρίνες, η μεθοτρεξάτη, η κυκλοσπορίνη, τα anti-TNF αντισώματα, τα αντιβιοτικά, και τα αντιδιαρροϊκά (18). Ο σκοπός της φαρμακευτικής θεραπείας είναι η χρήση όσο το δυνατόν γίνεται λιγότερο τοξικών φαρμάκων, με σκοπό τη μείωση της μακροχρόνιας χρήσης στεροειδών, και η επαγωγή της ύφεσης (116).

Όσον αφορά τα αμινοσαλικυλικά, δεν υπάρχει αποδεδειγμένη αξία για τη χρήση τους στη νόσο του Crohn. Από την άλλη μεριά, αποτελούν τη θεραπεία πρώτης γραμμής για την ελκώδη κολίτιδα (116). Είναι διαθέσιμα ως τοπικής χρήσης ή από του στόματος σκευάσματα. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν με ασφάλεια κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ενώ σπάνια προκαλούν βλάβη στη νεφρική λειτουργία (18).

Ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου, τα κορτικοστεροειδή μπορούν να χορηγηθούν είτε από του στόματος είτε τοπικά είτε ενδοφλεβίως, ενώ κρίνεται απαραίτητη η ταυτόχρονη χορήγηση διφωσφονικών για την πρόληψη της οστεοπενίας (18). Η πρεδνιζόνη είναι το στεροειδές που χρησιμοποιείται συχνότερα από το στόμα (116). Η βουδεσονίδη, που απελευθερώνεται στον ειλεό, είναι διαθέσιμη με τη μορφή σκευάσματος (116). Θεωρητικά, παρουσιάζει ένα ηπιότερο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών, καθώς σε σχέση με τα άλλα στεροειδή έχει το πλεονέκτημα του ταχέως μεταβολισμού πρώτης διόδου (116). Για ενεργή ειλεΐτιδα και ειλεοκολίτιδα προτιμάται η χρήση της βουδεσονίδης (18).

Οι θειοπουρίνες είναι αποτελεσματικές 12 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας, καθώς επίσης είναι και αυτές ασφαλείς κατά την κύηση όπως και τα αμινοσαλικυλικά (18). Ένα αρνητικό των θειοπουρινών είναι πιθανόν αυξάνουν τον κίνδυνο λεμφώματος (18).

Η κυκλοσπορίνη αποτελεί θεραπεία «διάσωσης» για αποφυγή επέμβασης σε ελκώδη κολίτιδα ανθεκτική σε κορτικοστεροειδή, ενώ δεν έχει αξία στην αντιμετώπιση της νόσου του Crohn (18). Από την άλλη μεριά, τα anti-TNF αντισώματα χρησιμοποιούνται σε περιπτώσεις μέτριας έως σοβαρής ενεργούς νόσου Crohn και σε σοβαρή ενεργή ελκώδη κολίτιδα (18).

Κατά τη θεραπεία των ΙΦΝΕ, μπορεί να υπάρξουν πολλά θεραπευτικά λάθη, τα οποία μπορούν να αποφευχθούν και προληφθούν (116). Τόσο η ελκώδης κολίτιδα, όσο και η νόσος του Crohn χαρακτηρίζονται από διαστήματα έξαρσης και ύφεσης. Με τη θεραπεία μιας έξαρσης, είναι εύλογο να εξασφαλιστεί ότι η συμπτωματολογία οφείλεται σε υποτροπιάζουσα ΙΦΝΕ (116). Ορισμένα συμπτώματα, όπως είναι η ισχαιμία του εντέρου, οι εντερικές λοιμώξεις και η λειτουργική νόσος του εντέρου, μπορούν να μιμηθούν τα συμπτώματα της ενεργού φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (116). Σε περίπτωση που τα εντερικά συμπτώματα δεν οφείλονται στην επιδείνωση των ΙΦΝΕ, η κλιμάκωση της θεραπείας μπορεί να αποδειχθεί επιβλαβής (116).

Χειρουργική Αντιμετώπιση

Τόσο για τη νόσο του Crohn όσο και για την εκτεταμένη ελκώδη κολίτιδα, περίπου το 60% των ασθενών θα χρειαστούν τελικά χειρουργείο (18). Για τη νόσο του Crohn, οι επεμβάσεις είναι απαραίτητες για την αντιμετώπιση των αποστημάτων, συριγγίων, και περιπρωκτικής νόσου (18) ή για την απομάκρυνση τμημάτων του εντέρου όταν αποτύχει η ιατρική αντιμετώπιση (23). Ενώ στην ελκώδη κολίτιδα το χειρουργείο θεραπεύει τους ασθενείς, δεν ισχύει το ίδιο και στη νόσο του Crohn, όπου συχνά συμβαίνει υποτροπή της νόσου σε διάστημα από 1 έως 3 έτη μετά το χειρουργείο (18,23). Η πιθανότητα να χρειαστεί μεταγενέστερη επέμβαση κυμαίνεται από 30-70% κατά τη διάρκεια ζωής του ασθενή, ανάλογα με την ηλικία του ασθενή κατά την οποία πραγματοποιήθηκε το πρώτο χειρουργείο καθώς επίσης και με τον τύπο του χειρουργείου (23). Σημαντικές εκτομές του εντέρου μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα διάφορους βαθμούς δυσασπορρόφησης θρεπτικών συστατικών και υγρών (23). Σε ακραίες περιπτώσεις, οι ασθενείς μπορεί να έχουν εκτεταμένες ή πολλαπλές εκτομές, με αποτέλεσμα την εμφάνιση συνδρόμου βραχέος εντέρου και την εξάρτηση τους από την παρεντερική διατροφή με σκοπό τη την κάλυψη των διατροφικών αναγκών και της ενυδάτωσης (23). Από την άλλη μεριά, στην ελκώδη κολίτιδα, περίπου το 20% των ασθενών υφίστανται κολεκτομή και αφαίρεση του κόλον, και αυτό εξαλείφει την ασθένεια. Η φλεγμονή δεν εμφανίζεται στην υπόλοιπη γαστρεντερική οδό (23). Η ανάγκη κολεκτομής εξαρτάται από τη σοβαρότητα της νόσου και από τις ενδείξεις για αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου (23). Μετά από την κολεκτομή σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, οι χειρουργοί μπορούν να δημιουργήσουν μια ειλεοστομία με μια εξωτερική θήκη και ένα εσωτερικό κοιλιακό ρεζερβουάρ κατασκευασμένο με ένα τμήμα ειλεού ή μια ειλεοπρωκτική θήκη που θα χρησιμεύει ως ρεζερβουάρ για τα κόπρανα (23).

Ειδικό Μέρος

Σκοπός

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να αξιολογήσει κριτικά με τη χρήση βαθμονομημένου εργαλείου τις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες αναφορικά με την ιατρική διατροφική θεραπεία των ασθενών με ΙΦΝΕ.

Μέθοδοι

Στρατηγικές Αναζήτησης

Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σε ηλεκτρονικές βάσεις όπως το Pubmed, το Guidelines International Network (GIN), και το Guideline Central. Τα κριτήρια αποκλεισμού της αναζήτησης περιλάμβαναν την έλλειψη διατροφικών συστάσεων από τις κατευθυντήριες οδηγίες, άρθρα δημοσιευμένα σε άλλη γλώσσα πέραν της αγγλικής, άρθρα δημοσιευμένα σε άλλη μορφή όπως βιβλία, καθώς επίσης και κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες για παιδιατρικούς ασθενείς με ΙΦΝΕ.

Συνολικά ανακτήθηκαν 15 κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες, οι οποίες δημοσιεύτηκαν από American College of Gastroenterology (ACG) (117), Asian Pacific Association of Gastroenterology (APAGE) (118), British Dietetic Association (BDA) (119), British Society of Gastroenterology (BSG) (120), Brazilian Study Group of Inflammatory Bowel Diseases (BSGIBD) (121), Canadian Association of Gastroenterology (CAG) (122), European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) (123,124), European Society of Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) (125), Gastroenterological Society of Australia (GESA) (126), Japanese Society of Gastroenterology (JSG) (127,128), Korean Association for the Study of Intestinal Diseases (KASID) (129), National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (130), and World Gastroenterology Organisation (WGO) (131). Τα κύρια χαρακτηριστικά των κλινικών κατευθυντήριων οδηγιών που συμπεριλήφθηκαν παρουσιάζονται στον **Πίνακα 5**.

Κριτική Αξιολόγηση

Οι κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες αξιολογήθηκαν κριτικά από μια διεπιστημονική ομάδα αποτελούμενη από τρεις ανεξάρτητους αξιολογητές (δύο διαιτολόγους και ένα γιατρό), σύμφωνα με το βαθμονομημένο εργαλείο AGREE II (132). Το AGREE II είναι ένα εργαλείο που αποτελείται από 23 υποκατηγορίες εντός 6 κύριων κατηγοριών (132). Η κάθε υποκατηγορία βαθμολογείται από τον κάθε ερευνητή με μια 7βαθμη κλίμακα Likert, όπου ο ένας πόντος υποδηλώνει την απόλυτη διαφωνία δηλαδή την μη ύπαρξη πληροφοριών που να σχετίζονται με τις απαιτήσεις του AGREE II ή αν οι πληροφορίες είναι ελλιπείς, ενώ οι επτά βαθμοί υποδηλώνουν την πλήρη συμφωνία του αξιολογητή, με άλλα λόγια αν η ποιότητα των πληροφοριών είναι εξαιρετική και πληρούνται όλα τα κριτήρια και οι παρατηρήσεις που υπάρχουν στο εγχειρίδιο χρήσης του AGREE II (132). Μια βαθμολογία μεταξύ του δύο και του έξι μπορεί να αποδοθεί στην εκάστοτε υποκατηγορία όταν η ποιότητα των πληροφοριών δεν πληροί όλα τα κριτήρια και τις παρατηρήσεις του AGREE II. Όσα περισσότερα κριτήρια και παρατηρήσεις λαμβάνονται υπόψη, τόσο αυξάνεται και ο βαθμός στην κάθε υποκατηγορία (132). Τέλος, προκύπτει μια συνολική βαθμολογία ως ποσοστό του μέγιστου πιθανού βαθμού που μπορεί να προκύψει για την κάθε κατευθυντήρια οδηγία (132). Ο τύπος υπολογισμού της συνολικής βαθμολογίας δίδεται παρακάτω. Εκτός από την αξιολόγηση της κάθε υποκατηγορίας, ζητείται από τους ερευνητές να

βαθμολογήσουν και τη συνολική ποιότητα της κατευθυντήριας οδηγίας, ενώ δηλώνουν την άποψη τους για το αν θα πρότειναν τις οδηγίες χωρίς καμία τροποποίηση, αν θα τις πρότειναν με κάποιες τροποποιήσεις ή αν δεν θα τις πρότειναν καθόλου (132). Πριν την κριτική αξιολόγηση των κατευθυντήριων οδηγιών με τη χρήση του βαθμονομημένου εργαλείου AGREE II, όλοι οι ερευνητές εκπαιδεύτηκαν για τη χρήση του συγκεκριμένου εργαλείου μέσω εκπαιδευτικού υλικού το οποίο είναι αναρτημένο στην επίσημη ιστοσελίδα του AGREE (<https://www.agreetrust.org>).

$$\text{Συνολική Βαθμολογία} = \frac{\text{Αποκτημένη Βαθμολογία} - \text{Ελάχιστη Πιθανή Βαθμολογία}}{\text{Μέγιστη Πιθανή βαθμολογία} - \text{Ελάχιστη Πιθανή Βαθμολογία}}$$

Πίνακας 5. Κύρια χαρακτηριστικά των συμπεριλαμβανόμενων κλινικών κατευθυντήριων οδηγιών

Κατευθυντήριες Οδηγίες	Χώρα	Έτος Δημοσίευσης	Σκοπός			Αριθμός Σελίδων
			Συστάσεις για ΙΦΝΕ	Συστάσεις για νόσο Crohn	Συστάσεις για Ελκώδη Κολίτιδα	
ACG (117)	Η.Π.Α.	2018		✓		37
APAGE (118)	Ασία	2016		✓		24
BDA (119)	Ηνωμένο Βασίλειο	2014		✓		153
BSG (120)	Ηνωμένο Βασίλειο	2011	✓			38
BSGIBD (121)	Βραζιλία	2010	✓			13
CAG (122)	Καναδάς	2011			✓	16
ECCO (123)	Ευρώπη	2017			✓	16
ECCO (124)	Ευρώπη	2017		✓		38
ESPEN (125)	Ευρώπη	2017	✓			27
GESA (126)	Αυστραλία	2018	✓			50
JSG (127)	Ιαπωνία	2013		✓		42
JSG (128)	Ιαπωνία	2018	✓			49
KASID (129)	Ταϊβάν	2017		✓		26
NICE (130)	Ηνωμένο Βασίλειο	2012		✓		398
WGO (131)	Παγκόσμια	2015	✓			36

ACG: American College of Gastroenterology; APAGE: Asian Pacific Association of Gastroenterology; BDA: British Dietetic Association; BSG: British Society of Gastroenterology; BSGIBD: Brazilian Study Group of Inflammatory Bowel Diseases; CAG: Canadian Association of Gastroenterology; ECCO: European Crohn's and Colitis Organisation; ESPEN: European Society of Clinical Nutrition and Metabolism; GESA: Gastroenterological Society of Australia; JSG: Japanese Society of Gastroenterology; KASID: Korean Association for the Study of Intestinal Diseases; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; WGO: World Gastroenterology Organisation

Αποτελέσματα

Στον **Πίνακα 6** αναπαρίστανται οι αναλυτικές βαθμολογίες για την κάθε υποκατηγορία και κατηγορία του εργαλείου AGREE II, τη συνολική ποιότητα των κλινικών κατευθυντήριων οδηγιών και τη γνώμη των αξιολογητών για το αν θα πρότειναν ή όχι τις οδηγίες να εφαρμοστούν στην κλινική πράξη.

Από τις συνολικές οδηγίες, αυτές που προήλθαν από το BDA (119) κατάφεραν να συλλέξουν την υψηλότερη βαθμολογία σε όλες τις κατηγορίες του εργαλείου AGREE II εκτός από την κατηγορία συμμετοχή ενδιαφερομένων μελών/φορέων. Επιπρόσθετα, κατάφεραν να συλλέξουν την υψηλότερη βαθμολογία και στη συνολική αξιολόγηση της ποιότητας των κατευθυντήριων οδηγιών, ενώ ταυτόχρονα και οι τρεις αξιολογητές πρότειναν ομόφωνα τη χρήση των κατευθυντήριων αυτών οδηγιών στην κλινική πράξη.

Από την άλλη μεριά, οι κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες που δημοσιεύτηκαν από το WGO (131) έλαβαν τη χαμηλότερη βαθμολογία σχεδόν σε όλους τις κατηγορίες του AGREE II, με μόνη εξαίρεση την κατηγορία σαφήνεια στην παρουσίαση των συστάσεων.

Όσον αφορά τις συστάσεις για την ιατρική διατροφική θεραπεία των ΙΦΝΕ, οι κατευθυντήριες οδηγίες που προήλθαν από το BDA (119) και την ESPEN (125) συμπεριέλαβαν την πλειοψηφία αυτών. Οι συστάσεις για την ιατρική διατροφική θεραπεία των ασθενών με νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα παρουσιάζονται στους **Πίνακες 7 και 8**, αντίστοιχα.

Πίνακας 6. Βαθμολογίες των κλινικών κατευθυντήριων οδηγιών αναφορικά με τη διατροφική αντιμετώπιση των ασθενών με ΙΦΝΕ με βάση το εργαλείο

AGREE II (% της μέγιστης βαθμολογίας για κάθε κατηγορία και υποκατηγορία)

Κατηγορίες AGREE II	Κατευθυντήριες Οδηγίες														
	ECCO (124)	ACG (117)	APAGE (118)	BDA (119)	BSG (120)	EPSEN (125)	ECCO (123)	GESA (126)	JSG (127)	JSG (128)	NICE (130)	KASID (129)	WGO (131)	CAG (122)	BSGIBD (121)
1. Scope & purpose	85.2	87.0	79.6	100	92.6	90.7	83.3	79.6	88.9	87.0	100	79.6	57.4	96.3	81.5
1a. Objectives	88.9	94.4	83.3	100	94.4	88.9	88.9	88.9	88.9	94.4	100	83.3	50.0	100	77.8
1b. Questions	83.3	83.3	88.9	100	94.4	100	83.3	72.2	100	100	100	88.9	61.1	94.4	77.8
1c. Populations	83.3	83.3	66.7	100	88.9	83.3	77.8	77.8	77.8	66.7	100	66.7	61.1	94.4	88.9
2. Stakeholder involvement	46.3	77.8	25.9	63.0	59.3	37.0	27.8	61.1	96.3	51.9	87.0	53.7	0	68.5	16.7
2a. Group membership	83.3	88.9	77.8	88.9	83.3	83.3	83.3	88.9	94.4	77.8	100	88.9	0	88.9	50.0
2b. Target population preferences & views	50.0	61.1	0	0	5.6	27.8	0	11.1	94.4	0	61.1	0	0	16.7	0
2c. Target users	5.6	83.3	0	100	88.9	0	0	83.3	100	77.8	100	72.2	0	100	0
3. Rigour	76.4	64.6	61.8	99.3	79.9	75.0	56.3	25.7	97.9	79.9	67.4	45.8	16.0	66.7	24.3
3a. Search methods	88.9	100	83.3	100	94.4	94.4	61.1	0	100	100	94.4	61.1	0	100	0
3b. Evidence selection criteria	61.1	83.3	72.2	100	72.2	77.8	27.8	5.6	88.9	44.4	94.4	61.1	0	100	0
3c. Evidence strengths & limitations	66.7	77.8	72.2	94.4	83.3	94.4	72.2	5.6	100	94.4	94.4	55.6	0	94.4	61.1
3d. Formulation of recommendations	88.9	66.7	94.4	100	83.3	94.4	66.7	0	100	100	94.4	83.3	0	94.4	16.7
3e. Consideration of benefits & harms	66.7	55.6	61.1	100	66.7	94.4	77.8	100	100	100	66.7	22.2	83.3	61.1	55.6
3f. Recommendations & evidence link	88.9	66.7	94.4	100	83.3	100	100	94.4	100	100	94.4	83.3	11.1	83.3	61.1
3g. External review	55.6	44.4	0	100	55.6	44.4	44.4	0	100	0	0	0	33.3	0	0
3h. Updating procedures	94.4	22.2	16.7	100	100	0	0	0	94.4	100	0	0	0	0	0

Κατηγορίες AGREE II	Κατευθυντήριες Οδηγίες														
	ECCO (124)	ACG (117)	APAGE (118)	BDA (119)	BSG (120)	EPSEN (125)	ECCO (123)	GESA (126)	JSG (127)	JSG (128)	NICE (130)	KASID (129)	WGO (131)	CAG (122)	BSGIBD (121)
4. Clarity of presentation	83.3	68.5	61.1	100	90.7	96.3	51.9	100	100	96.3	66.7	48.1	88.9	81.5	88.9
4a. Specific, unambiguous recommendations	88.9	55.6	77.8	100	94.4	100	33.3	100	100	94.4	83.3	27.8	88.9	94.4	94.4
4b. Management options	66.7	61.6	44.4	100	88.9	88.9	55.6	100	100	94.4	16.7	50.0	83.3	50.0	83.3
4c. Identifiable key recommendations	94.4	88.9	61.1	100	88.9	100	66.7	100	100	100	100	66.7	94.4	100	88.9
5. Applicability	12.5	37.5	12.5	95.8	45.8	54.2	22.2	25.0	50.0	26.4	73.6	18.1	44.4	1.4	6.9
5a. Facilitators & barriers to application	0	38.9	0	94.4	55.6	66.7	0	0	100	33.3	33.3	0	72.2	0	0
5b. Implementation advice/tools	0	22.2	0	94.4	66.7	72.2	0	0	0	0	72.2	0	0	0	0
5c. Resource implications	50.0	22.2	50.0	94.4	61.1	22.2	0	16.7	0	0	88.9	0	38.9	0	0
5d. Monitor/audit criteria	0	66.7	0	100	0	55.6	88.9	83.3	100	72.2	100	72.2	66.7	5.6	27.8
6. Editorial Independence	50.0	100	50.0	100	50.0	100	50.0	0	77.8	50.0	100	100	0	100	0
6a. Funding body	0	100	100	100	0	100	0	0	55.6	0	100	100	0	100	0
6b. Competing interests	100	100	0	100	100	100	100	0	100	100	100	100	0	100	0
Overall quality	55.6	50.0	55.6	100	83.3	83.3	16.7	61.1	83.3	72.2	66.7	50.0	50.0	66.7	61.1
Recommendation:															
Without Modification	0	0	0	100	0	100	0	0	100	100	0	0	100	0	0
With Modification	100	100	100	0	100	0	0	100	0	0	100	0	0	100	100
Not recommended	0	0	0	0	0	0	100	0	0	0	0	100	0	0	0
ACG: American College of Gastroenterology; APAGE: Asian Pacific Association of Gastroenterology; BDA: British Dietetic Association; BSG: British Society of Gastroenterology; BSGIBD: Brazilian Study Group of Inflammatory Bowel Diseases; CAG: Canadian Association of Gastroenterology; ECCO: European Crohn's and Colitis Organisation; ESPEN: European Society of Clinical Nutrition and Metabolism; GESA: Gastroenterological Society															

Κατηγορίες AGREE II	Κατευθυντήριες Οδηγίες														
	ECCO (124)	ACG (117)	APAGE (118)	BDA (119)	BSG (120)	EPSEN (125)	ECCO (123)	GESA (126)	JSG (127)	JSG (128)	NICE (130)	KASID (129)	WGO (131)	CAG (122)	BSGIBD (121)
of Australia; JSG: Japanese Society of Gastroenterology; KASID: Korean Association for the Study of Intestinal Diseases; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; WGO: World Gastroenterology Organisation															

Πίνακας 7. Σύνολο διατροφικών οδηγιών για την αντιμετώπιση της νόσου του Crohn

		Κατευθυντήριες Οδηγίες								
	ACG (117)	APAGE (118)	BDA (119)	BSG (120)	ECCO (124)	ESPEN (125)	GESA (126)	JSG (127, 128)	KASID (129)	NICE (130)
Διατροφική ή Θεραπεία	Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως συμπληρωματική θεραπεία για την επαγωγή της ύφεσης.							Βασικές συστάσεις κατά την οξεία φάση της νόσου περιλαμβάνουν την κατανάλωση μιας διατροφής με χαμηλή περιεκτικότητα σε λίπος, χαμηλού υπολείμματος, με τρόφιμα υψηλά σε πρωτεΐνη και ενέργεια με σκοπό τη βελτίωση της διατροφικής ής κατάστασής. Κατά την		

Κατευθυντήριες Οδηγίες									
ACG (117)	APAGE (118)	BDA (119)	BSG (120)	ECCO (124)	ESPEN (125)	GESA (126)	JSG (127, 128)	KASID (129)	NICE (130)
							ύφεση, δεν είναι απαραίτητ οι οι διατροφικ οί περιορισμ οί, αλλά μια δίαιτα χαμηλή σε λίπος είναι αυτή που προτιμάτα ι.		
Συμπληρω ματική Χορήγηση	Οι ασθενείς που λαμβάνουν κορτικοστερ οειδή συστηματικ ά θα πρέπει να τους συνταγογρα φούνται και συμπληρώμ ατα ασβεστίου και βιταμίνης D.			Τα στοιχεία δεν υποδηλών ουν τη συμπληρω ματική χορήγηση εντερικής διατροφής για τη διατήρηση της ύφεσης σε ασθενείς με νόσο του Crohn.					

Κατευθυντήριες Οδηγίες									
ACG (117)	APAGE (118)	BDA (119)	BSG (120)	ECCO (124)	ESPEN (125)	GESA (126)	JSG (127, 128)	KASID (129)	NICE (130)
Παρεντερική Διατροφή			Δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν τη χρησιμότητα της παρεντερικής ή διατροφής ως συμπληρωματική ή μόνη θεραπεία για την επίτευξη ύφεσης σε ασθενείς με νόσο του Crohn.	Ολική παρεντερική ή διατροφή ως επικουρική θεραπεία σε πολύπλοκες περιπτώσεις συριγγίων.	Σε ασθενείς με νόσο του Crohn και χρόνια γαστρεντερικά ανεπάρκεια η παρεντερική ή διατροφή είναι απαραίτητη και σώζει ζωές τουλάχιστον στην αρχή της εντερικής ανεπάρκειας.				
Εντερική Διατροφή		Η εντερική διατροφή μπορεί να αποτελέσει εναλλακτική κύρια θεραπεία για την επίτευξη ύφεσης σε ασθενείς με νόσο του Crohn.		Η εντερική διατροφή θεωρείται κατάλληλη μόνο ως συμπληρωματική θεραπεία με σκοπό τη διατροφική υποστήριξη	Η εντερική διατροφή μπορεί να συστηθεί σε ασθενείς με νόσο του Crohn που βρίσκονται σε ύφεση, αν η υποθρεψία δεν μπορεί		Η εντερική διατροφή είναι αποτελεσματική στην επίτευξη ύφεσης σε ασθενείς με νόσο του Crohn		Η χρήση της εντερικής διατροφής στους ενήλικες είναι ασυνήθιστη για διάφορους λόγους. Δεν

Κατευθυντήριες Οδηγίες									
ACG (117)	APAGE (118)	BDA (119)	BSG (120)	ECCO (124)	ESPEN (125)	GESA (126)	JSG (127, 128)	KASID (129)	NICE (130)
				η και όχι ως πρωταρχική ή θεραπεία. Γενικά, θεωρείται κατάλληλη για την επίτευξη ύφεσης μόνο σε ασθενείς που έχει αποτύχει η φαρμακευτική θεραπεία.	να αντιμετωπιστεί επαρκώς με τη διατροφική συμβουλευτική.		που βρίσκονται σε οξεία φάση.		αποδεικνύεται η χρήση της εντερικής διατροφής με σκοπό τη διατήρηση της ύφεσης σε μετεγχειρητικούς ασθενείς με νόσο του Crohn.
Διαλύματα		Όταν η εντερική διατροφή χρησιμοποιείται για την επίτευξη ύφεσης: •Στοιχειακά, ημιστοιχειακά ή πολυμερικά διαλύματα μπορούν να χρησιμοποιηθούν. •Τα							

Κατευθυντήριες Οδηγίες									
ACG (117)	APAGE (118)	BDA (119)	BSG (120)	ECCO (124)	ESPEN (125)	GESA (126)	JSG (127, 128)	KASID (129)	NICE (130)
Διατροφές Αποκλεισμ ού		διαλύματα μπορούν να δοθούν είτε από του στόματος είτε εντερικά μέσω καθετήρα σίτισης. •Μπορεί να επιτευχθεί μεταξύ έξι και δέκα ημερών. Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία που να υποστηρίζουν ότι οι διατροφές αποκλεισμού είναι αποτελεσματι κότερες από ότι οι γενικές διατροφικές συμβουλές και τα κορτικοστερο ειδή για τη διατήρηση της ύφεσης στα δύο			Οι διατροφές αποκλεισμο ύ δεν μπορούν να συστηθούν με σκοπό την επίτευξη ύφεσης σε ασθενείς σε οξεία φάση, ακόμη και αν οι ασθενείς υποφέρουν από προσωπικές δυσανεξίες.				

Κατευθυντήριες Οδηγίες									
ACG (117)	APAGE (118)	BDA (119)	BSG (120)	ECCO (124)	ESPEN (125)	GESA (126)	JSG (127, 128)	KASID (129)	NICE (130)
Unrefined Carbohydrate Fiber Rich Diet		<p>χρόνια έπειτα από επίτευξη ύφεσης με τη χρήση της εντερικής διατροφής. Λίγα και χαμηλής ποιότητας δεδομένα ότι η δίαιτα UCFRD δεν είναι αποτελεσματική στη διατήρηση της ύφεσης. Περιορισμένα και χαμηλής ποιότητας δεδομένα ότι η δίαιτα LOFFLEX έχει πάρομοια αποτελεσματικότητα με την εντερική διατροφή στη διατήρηση της ύφεσης που επιτεύχθηκε</p>							
LOFFLEX Diet									

Κατευθυντήριες Οδηγίες									
ACG (117)	APAGE (118)	BDA (119)	BSG (120)	ECCO (124)	ESPEN (125)	GESA (126)	JSG (127, 128)	KASID (129)	NICE (130)
High Fiber Diet		μέσω της εντερικής διατροφή στα δύο χρόνια. Οι δίαιτες HFD δεν ενδείκνυνται ως δίαιτες επανεισαγωγής.							
Φυτικές Ίνες		Δεν υπάρχουν κλινικές δοκιμές που να υποστηρίζουν τη χρήση μειωμένης κατανάλωσης φυτικών ινών με σκοπό τη μείωση του κινδύνου για απόφραξη του εντέρου ή για τη μείωση των γαστρεντερικών συμπτωμάτων σε περιοριστική νόσο του Crohn.							

Κατευθυντήριες Οδηγίες									
ACG (117)	APAGE (118)	BDA (119)	BSG (120)	ECCO (124)	ESPEN (125)	GESA (126)	JSG (127, 128)	KASID (129)	NICE (130)
Προβιοτικά		Οι φυτικές ίνες αντενδείκνυται σε περιοριστική νόσο του Crohn.							
		Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν τη χρήση των προβιοτικών για την επίτευξη ύφεσης σε ασθενείς με νόσο του Crohn. Τα προβιοτικά δεν είναι αποτελεσματικά στην πρόληψη μετεγχειρητικών υποτροπών στη.	Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν το ρόλο των προβιοτικών στη διατήρηση ύφεσης είτε μετά τη χειρουργική ή επέμβαση είτε από ύφεση που έχει προέλθει ιατρικώς ή ιατρογενώς προκαλούμενη ύφεση.		Τα προβιοτικά δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της οξείας φάσης της νόσου του Crohn. Επιπρόσθετα, τα προβιοτικά δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για τη διατήρηση της ύφεσης στη νόσο του Crohn.	Δεν υπάρχουν υψηλής ποιότητας μελέτες που να αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα των προβιοτικών στην επίτευξη της ύφεσης σε οξείας φάσης ασθενείς με νόσο του Crohn, για την πρόληψη υποτροπής σιωπηλής νόσου του Crohn ή για την πρόληψη μετεγχειρητικών υποτροπών.			

Κατευθυντήριες Οδηγίες										
	ACG (117)	APAGE (118)	BDA (119)	BSG (120)	ECCO (124)	ESPEN (125)	GESA (126)	JSG (127, 128)	KASID (129)	NICE (130)
Πρεβιοτικά			Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν τη χρήση των πρεβιοτικών για την επίτευξη ύφεσης ή διατήρησης της ύφεσης σε ασθενείς με νόσο του Crohn.							
Συμβιοτικά			Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν τη χρήση των συμβιοτικών για την επίτευξη ύφεσης ή διατήρησης της ύφεσης σε ασθενείς με νόσο του Crohn.							
Αλκοόλ								Δεν είναι απαραίτητο να συστήνεται		

Κατευθυντήριες Οδηγίες									
ACG (117)	APAGE (118)	BDA (119)	BSG (120)	ECCO (124)	ESPEN (125)	GESA (126)	JSG (127, 128)	KASID (129)	NICE (130)
							ας σε κάθε ασθενή με νόσο του Crohn να απέχουν από την κατανάλω ση αλκοόλ. Ωστόσο, είναι προτιμότε ρο να αποφεύγο υν την υπερβολικ ή κατανάλω ση αλκοόλ και να διακόψου ν την κατανάλω ση του αλκοόλ όταν η νόσος του βρίσκεται σε οξεία φάση.		

Κατευθυντήριες Οδηγίες									
ACG (117)	APAGE (118)	BDA (119)	BSG (120)	ECCO (124)	ESPEN (125)	GESA (126)	JSG (127, 128)	KASID (129)	NICE (130)
Μετεγχειρητική Φάση								Σε εντερικά συρίγγια μετεγχειρητικά, προτείνεται η συντηρητική θεραπεία όπως η διατροφική υποστήριξη.	
Ω-3 λιπαρά οξέα						Δεν υπάρχουν σημαντικά οφέλη από την κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων στη θεραπεία της νόσου του Crohn.			
Στοιχειακή Δίαιτα								Η στοιχειακή ή διαίτα είναι αποτελεσματική για τη διατήρησ	

Κατευθυντήριες Οδηγίες									
ACG (117)	APAGE (118)	BDA (119)	BSG (120)	ECCO (124)	ESPEN (125)	GESA (126)	JSG (127, 128)	KASID (129)	NICE (130)
							η της ύφεσης σε ασθενείς με νόσο του Crohn.		
Βιταμίνη B12					Σε εκτομή περισσότερου από 20 εκ περιφερικού έιλεού περιλαμβάνομένης ή όχι της βαλβίδας τυφλού εντέρου, σε ασθενείς με νόσο του Crohn.				
Από του στόματος διατροφικά συμπληρώματα					Τα από του στόματος διατροφικά συμπληρώματα μπορούν να συστηθούν σε ασθενείς με νόσο του Crohn που βρίσκονται σε ύφεση, αν η				

Κατευθυντήριες Οδηγίες									
ACG (117)	APAGE (118)	BDA (119)	BSG (120)	ECCO (124)	ESPEN (125)	GESA (126)	JSG (127, 128)	KASID (129)	NICE (130)
Καθετήρες Σίτισης					υποθρεψία δεν μπορεί να αντιμετωπι στεί επαρκώς με τη διατροφική συμβουλευτ ική. Η σίτιση με καθετήρα στους ασθενείς με νόσο του Crohn θα πρέπει να γίνεται μέσω αντλίας εντερικής διατροφής.				
ACG: American College of Gastroenterology; APAGE: Asian Pacific Association of Gastroenterology; BDA: British Dietetic Association; BSG: British Society of Gastroenterology; ECCO: European Crohn's and Colitis Organisation; ESPEN: European Society of Clinical Nutrition and Metabolism; GESA: Gastroenterological Society of Australia; JSG: Japanese Society of Gastroenterology; KASID: Korean Association for the Study of Intestinal Diseases; LOFFLEX: Low Fat/Fiber Limited Exclusion Diet; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; UCFRD: Unrefined Carbohydrate Fiber Rich Diet									

Πίνακας 8. Σύνολο διατροφικών οδηγιών για την αντιμετώπιση της ελκώδους κολίτιδας

		Κατευθυντήριες Οδηγίες					
	BSG (120)	CAG (122)	ECCO (123)	ESPEN (125)	GESA (126)	JSG (128)	WGO (131)
Παρεντερική ή Διατροφή	Δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν τη χρησιμότητα της παρεντερικής διατροφής ως συμπληρωματική ή ή μόνη θεραπεία για την επίτευξη ύφεσης σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα.			Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται η παρεντερική διατροφή σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, εκτός αν συνυπάρχει εντερική ανεπάρκεια.			
Εντερική Διατροφή			Εάν ο ασθενής είναι υποθρεπτικό ς, η εντερική διατροφή είναι πιο κατάλληλη και συσχετίζεται με τις λιγότερες επιπλοκές από ότι η παρεντερική διατροφή στην οξεία κολίτιδα.	Η εντερική διατροφή φαίνεται να είναι ασφαλής και μπορεί να συστηθεί ως συμπληρωματική ή θεραπεία σύμφωνα με τα πρότυπα της διατροφικής θεραπείας σε ασθενείς με σοβαρή ελκώδη κολίτιδα.			

Κατευθυντήριες Οδηγίες							
	BSG (120)	CAG (122)	ECCO (123)	ESPEN (125)	GESA (126)	JSG (128)	WGO (131)
Προβιοτικά		Σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα δεν συστήνεται η χρήση προβιοτικών με σκοπό την επίτευξη ή τη διατήρηση της ύφεσης, εκτός αν είναι στα πλαίσια κάποιας τυχαιοποιημέν ης κλινικής δοκιμής.		Προβιοτική θεραπεία με Eschericia coli Nissle 1917 ή VSL#3, αλλά όχι απαραίτητα με άλλα προβιοτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθού ν στην ήπια με μέτρια ελκώδη κολίτιδα για την επαγωγή ύφεσης. Η χρήση των προβιοτικών μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διατήρηση της ύφεσης σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα.			
Κουρκουμίν η					Η χρήση της κουρκουμίνης για την επαγωγή και διατήρηση της ύφεσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ελκώδη κολίτιδα, οι		

Κατευθυντήριες Οδηγίες						
BSG (120)	CAG (122)	ECCO (123)	ESPEN (125)	GESA (126)	JSG (128)	WGO (131)
Ιατρική Διατροφική Θεραπεία				οποίοι δεν ανταποκρίνονται στην 5-ASA αγωγή, έχει φανεί ότι βελτιώνει την ενεργότητα της νόσου και τους ενδοσκοπικούς δείκτες.		
					Η αποτελεσματικότητα της ιατρικής διατροφικής θεραπείας σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, συμπεριλαμβανομένων της εντερικής και ολικής παρεντερικής διατροφής, δεν έχει επιβεβαιωθεί. Για αυτό το λόγο οι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα δεν θα πρέπει να υποχρεώνονται να περιορίσουν τη διατροφή τους και η θεραπεία της νόσου θα πρέπει να βασίζεται στη φαρμακευτική αγωγή.	

Κατευθυντήριες Οδηγίες						
BSG (120)	CAG (122)	ECCO (123)	ESPEN (125)	GESA (126)	JSG (128)	WGO (131)
Φυτικές Ίνες						Περιορισμένα, χαμηλής ποιότητας δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της ισπαγούλας στη διατήρηση ύφεσης στην ελκώδη κολίτιδα και του φύτρου κριθαριού στην ενεργή ελκώδη κολίτιδα.
BSG: British Society of Gastroenterology; CAG: Canadian Association of Gastroenterology; ECCO: European Crohn's and Colitis Organisation; ESPEN: European Society of Clinical Nutrition and Metabolism; GESA: Gastroenterological Society of Australia; WGO: World Gastroenterology Organisation;						

Συζήτηση

Από την κριτική αξιολόγηση των κλινικών κατευθυντήριων οδηγιών προκύπτει ότι η ποιότητα των κατευθυντήριων οδηγιών είναι ανεπαρκής και υπάρχουν κενά αναφορικά με τις διατροφικές συστάσεις για την αντιμετώπιση των ΙΦΝΕ. Διαφορετικές κατευθυντήριες οδηγίες έχουν λάβει υψηλότερη βαθμολογία στις διάφορες κατηγορίες του εργαλείου AGREE II, με τις κατευθυντήριες οδηγίες που δημοσιεύτηκαν από το BDA (119) να έχουν συλλέξει την υψηλότερη βαθμολογία στην πλειοψηφία των κατηγοριών του εργαλείου AGREE II, στη συνολική ποιότητα των κατευθυντήριων οδηγιών, ενώ και οι τρεις αξιολογητές πρότειναν ομόφωνα την εφαρμογή των συγκεκριμένων οδηγιών στην καθημερινή κλινική πράξη.

Όσον αφορά την κατηγορία στόχος και σκοπός οι κατευθυντήριες οδηγίες που προήλθαν από το BDA (119) και το NICE (130) ήταν σε πλήρη συμφωνία με τις συστάσεις που ορίζει το εργαλείο AGREE II. Σε γενικές γραμμές, οι περισσότερες κατευθυντήριες οδηγίες έλαβαν υψηλή βαθμολογία (>70%) στη συγκεκριμένη κατηγορία με μόνη εξαίρεση τις κατευθυντήριες οδηγίες που προήλθαν από το WGO, οι οποίες έλαβαν τη χαμηλότερη βαθμολογία στη συγκεκριμένη κατηγορία (57.4%).

Για την κατηγορία συμμετοχή ενδιαφερομένων μελών/φορέων, παρόλο την ενσωμάτωση διατροφικών συστάσεων στις κατευθυντήριες οδηγίες, στις περισσότερες συγγραφικές ομάδες δεν συμμετείχε διαιτολόγος, με εξαίρεση την συγγραφική ομάδα του BDA (119), της ESPEN (125) και του NICE (130). Αν και η συμμετοχή των ιατρών στις διατροφικές συστάσεις είναι αυτονόητη, οι γιατροί δεν είναι διαιτολόγοι και ούτε μπορούν να αντικαταστήσουν το ρόλο του διαιτολόγου (133), αφού τις περισσότερες φορές δεν είναι τόσο καλά εκπαιδευμένοι και έχουν ελλείψεις γνώσεις στον τομέα της διατροφής (134) καθώς επίσης συνήθως είναι προκατειλημμένοι αναφορικά με τη σημασία της διατροφής στην αντιμετώπιση των ασθενειών. Από την άλλη μεριά, σύμφωνα με μια πρόσφατη μετα-ανάλυση, οι διαιτολόγοι είναι οι πιο ικανοί ειδικοί για να παρέχουν διατροφική φροντίδα και συστάσεις σε ασθενείς που χρήζουν διατροφική θεραπεία (135). Σχετικά με την υποκατηγορία patient involvement, η πλειοψηφία των συμπεριλαμβανομένων κατευθυντήριων οδηγιών δεν έλαβε υπόψη τη γνώμη των ασθενών για τη δημιουργία των οδηγιών, παρά τη δημοσίευση του Institute of Medicine (IOM) για τη μεγάλη σημασία της συμμετοχής των ασθενών στη δημιουργία των κατευθυντήριων οδηγιών. Με μελέτες να υποδεικνύουν ότι η προσκόλληση των ασθενών στις κατευθυντήριες οδηγίες δεν είναι ιδανική (136,137), η έλλειψη συμμετοχής των ασθενών στη δημιουργία των κατευθυντήριων οδηγιών είναι μια χαμένη ευκαιρία (138) με σκοπό την αύξηση της αποδοτικότητας και αποτελεσματικότητας και της μεγαλύτερης προσκόλλησης στις κατευθυντήριες οδηγίες.

Χαμηλή βαθμολογία στην κατηγορία επιστημονική τεκμηρίωση παρατηρήθηκε σε πολλές κατευθυντήριες οδηγίες, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι στρατηγικές μέθοδοι, οι βάσεις δεδομένων, η αξιολόγηση της ποιότητας των συμπεριλαμβανομένων κατευθυντήριων οδηγιών δεν περιγράφονταν με ακρίβεια. Οι στρατηγικές αναζήτησης αναφέρθηκαν με εξαιρετική ακρίβεια από τις περισσότερες οδηγίες, με εξαίρεση τις οδηγίες που προήλθαν από το BSGIBD (121), GESA (126), και WGO (131) όπου δεν υπήρχε καμία αναφορά. Για να βελτιωθεί η ποιότητα και η αξιοπιστία των κατευθυντήριων οδηγιών θα πρέπει οι οργανισμοί που δημιουργούν τις κατευθυντήριες οδηγίες να χρησιμοποιούν κάποιο σύστημα βαθμολόγησης (Grading System) των συστάσεων τους με βάση αντικειμενικά κριτήρια. Στη συγκεκριμένη μελέτη στις περισσότερες κατευθυντήριες οδηγίες χρησιμοποιήθηκε κάποιο σύστημα βαθμολόγησης, με εξαίρεση τις οδηγίες που δημοσιεύτηκαν από τη GESA (126) και το WGO (131). Τα συχνότερα συστήματα βαθμολόγησης που χρησιμοποιήθηκαν ήταν το GRADE (Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation), το OCEBM (Oxford Centre for Evidence Based Medicine), και το SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network). Επιπρόσθετα, οι περισσότερες κατευθυντήριες οδηγίες (117,121–123,125,126,129–131,139) δεν ανέφεραν την πρόθεση τους για επικαιροποίηση των συστάσεων τους μετά από κάποιο συγκεκριμένο χρονικό διάστημα.

Όσον αφορά την κατηγορία σαφήνεια στην παρουσίαση των συστάσεων οι περισσότερες κατευθυντήριες οδηγίες έλαβαν υψηλή βαθμολογία, με αυτές που προήλθαν από το BDA (119), τη GESA (126), και το JSG (128) να λαμβάνουν τη μέγιστη βαθμολογία.

Οι χαμηλότερες βαθμολογίες παρατηρήθηκαν στην κατηγορία εφαρμοστικότητα. Είναι αξιοσημείωτο να αναφερθεί πως οι κατευθυντήριες οδηγίες του BDA έλαβαν τη μεγαλύτερη βαθμολογία που άγγιζε το 95.8%. Οι χαμηλές βαθμολογίες σε αυτήν την κατηγορία έρχονται σε συμφωνία και με άλλες μελέτες κριτικής αξιολόγησης των κατευθυντήριων οδηγιών (140) που και αυτές έδειξαν ότι οι περισσότεροι οργανισμοί που δημοσιεύουν κατευθυντήριες οδηγίες δεν δίνουν την έμφαση που χρήζει η κατηγορία applicability. Παρά την αναγνωρισμένη σημασία που έχουν οι κατευθυντήριες οδηγίες, δεν εφαρμόζονται όλες στην καθημερινή κλινική πράξη (141). Η αποτυχία της χρήσης των κατευθυντήριων οδηγιών στην κλινική πράξη πηγάζει από τις ανακριβείς συστάσεις που προτείνει η κάθε μια (142). Όσον αφορά τον υπολογισμό του κόστους, η προσκόλληση στις κατευθυντήριες οδηγίες φαίνεται να είναι οικονομικά αποδοτική οδηγώντας σε μείωση του κόστους της ιατροφαρμακευτικής φροντίδας και περίθαλψης (143).

Η μεγαλύτερη διακύμανση στις βαθμολογίες κυμαίνοντας από 0% - 100% παρατηρήθηκε στην κατηγορία εκδοτική ανεξαρτησία. Η σύγκρουση συμφερόντων αποτελεί μια πιθανή μορφή μεροληψίας στη διαδικασία δημιουργίας κατευθυντήριων οδηγιών (144). Παρόλο που οι περισσότερες

κατευθυντήριες οδηγίες ανέφεραν πιθανή σύγκρουση συμφερόντων, μια μελέτη βρήκε η αναφορά της σύγκρουσης των συμφερόντων στις κατευθυντήριες οδηγίες των ΙΦΝΕ ήταν μη ιδανική (145).

Σύμφωνα με τους τρεις ανεξάρτητους αξιολογητές, πέντε κατευθυντήριες οδηγίες (119,125,127,128,131) συστήθηκαν ομόφωνα να εφαρμοστούν στην καθημερινή κλινική πράξη χωρίς καμία τροποποίηση, οκτώ κατευθυντήριες οδηγίες προτάθηκαν για χρήση μετά από τροποποίηση (117,120–122,124,126,130,139), και τέλος υπήρχαν δύο κατευθυντήριες οδηγίες (123,129) που δεν ενέκριναν οι αξιολογητές για την εφαρμογή τους στην κλινική πράξη.

Οι κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες που δημοσιεύτηκαν από το BDA (119) και την ESPEN (125) περιείχαν την πλειοψηφία των διατροφικών συστάσεων αναφορικά με την αντιμετώπιση των ασθενών με ΙΦΝΕ. Η εντερική διατροφή, ως συμπληρωματική θεραπεία για την επίτευξη ύφεσης σε ασθενείς με νόσο του Crohn προτείνεται από το BDA (119), την ESPEN (125), τη GESA (126), και το JSG (128). Πληροφορίες σχετικά με τη χρήση διάφορων ειδών διατροφής στη διαχείριση των ΙΦΝΕ παρέχονται μόνο από τις κατευθυντήριες οδηγίες του BDA (119) και του WGO (131). Από την άλλη μεριά, ενώ πολλές μελέτες έχουν τονίσει τη σημασία της τακτικής διατροφικής αξιολόγησης των ασθενών με ΙΦΝΕ για την πρόληψη της υποθρεψίας και τη μείωση των επιπλοκών που σχετίζονται με τη νόσο (5,146,147), μόνο δύο κατευθυντήριες οδηγίες, αυτές του BDA (119) και της ESPEN (125), ενσωματώνουν τη διατροφική αξιολόγηση των ασθενών ως σύσταση.

Σύμφωνα με το Fischer (148), η μη προσκόλληση στις κατευθυντήριες οδηγίες μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σε προσωπικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων την κουλτούρα των ιατρών, λόγους σχετικά με τις οδηγίες, και σε προσωπικούς και εξωτερικούς παράγοντες. Τα εμπόδια που είναι υπεύθυνα για τη μη προσκόλληση στις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες και ανήκουν στην κατηγορία των προσωπικών παραγόντων χωρίζονται σε παράγοντες που σχετίζονται με τις γνώσεις και τις στάσεις των γιατρών, καθώς αυτοί οι δύο παράγοντες συνδέονται στενά με οποιαδήποτε αλλαγή στη συμπεριφορά καθώς επίσης είναι αποτελούν και προϋπόθεση για την αλλαγή αυτή (148). Όσον αφορά τις γνώσεις των γιατρών, τα κύρια εμπόδια στην εφαρμογή και προσκόλληση των κλινικών κατευθυντήριων οδηγιών στην καθημερινή κλινική πράξη είναι η έλλειψη γνώσεως σχετικά με την ύπαρξη των οδηγιών καθώς επίσης και η έλλειψη εξειδίκευσης με τις συστάσεις των κατευθυντήριων οδηγιών (148). Όσον αφορά τις στάσεις, οι κύριοι φραγμοί, για τη μη προσκόλληση στις κατευθυντήριες οδηγίες, είναι η διαφωνία των γιατρών με τις συστάσεις, το προσδοκώμενο αποτέλεσμα και το κίνητρο (148). Στο πλαίσιο αυτό, οι προερχόμενες στρατηγικές για την εφαρμογή των κλινικών κατευθυντήριων οδηγιών στην καθημερινή πράξη επικεντρώνονται κυρίως στις στρατηγικές διάδοσης των οδηγιών και στην εκπαίδευση των αντίστοιχων γιατρών και επαγγελματιών υγείας (148). Συγκεκριμένα, δίνεται έμφαση στην ενεργό μάθηση από ειδικούς καθώς επίσης και στην συνεχή εκπαίδευση, όπως για παράδειγμα τη συνεχή ιατρική εκπαίδευση (CME), με σκοπό τη βελτίωση των

γνώσεων των γιατρών και επαγγελματιών υγείας. Από την άλλη μεριά, τα κύρια εμπόδια που σχετίζονται με τους παράγοντες που σχετίζονται με τις κατευθυντήριες οδηγίες είναι η διαδικασία ανάπτυξης και θέσπισης των κλινικών κατευθυντήριων οδηγιών. Πιο συγκεκριμένα, τα αποδεικτικά στοιχεία και η αξιοπιστία των συστάσεων των κατευθυντήριων οδηγιών είναι σημαντικοί παράγοντες κατά τη διάρκεια της φάσης ανάπτυξης των οδηγιών (148). Επιπρόσθετα, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πολυπλοκότητα, η προσβασιμότητα και η δυνατότητα εφαρμογής των εκάστοτε κλινικών κατευθυντήριων οδηγιών. Επομένως, οι κατευθυντήριες οδηγίες θα πρέπει να είναι όσο το δυνατόν πιο περιεκτικές και φιλικές προς το χρήστη, έτσι ώστε να μειωθεί η πολυπλοκότητα τους. Οι λίστες ελέγχου (checklists), και άλλα εργαλεία όπως για παράδειγμα η συμπερίληψη tablets και κινητών τηλεφώνων ως πλατφόρμες διάδοσης των κλινικών κατευθυντήριων οδηγιών, καθώς επίσης και η εφαρμογή συστημάτων υποστήριξης των κλινικών αποφάσεων (CDSS), έχουν αναφερθεί ως κατάλληλες στρατηγικές για τη βελτίωση της προσβασιμότητας των χρηστών στις κατευθυντήριες οδηγίες. Τέλος, όσον αφορά τους εξωτερικούς παράγοντες, αυτοί μπορούν επίσης να προσφέρουν αρκετά πλεονεκτήματα κατά τη διάρκεια της διαδικασίας εφαρμογής των κατευθυντήριων οδηγιών. Μεταξύ των εμποδίων που σχετίζονται με τους εξωτερικούς παράγοντες, τη μεγαλύτερη βαρύτητα έχουν τα εμπόδια που αφορούν τους οργανωτικούς περιορισμούς (148). Ως εκ τούτου, κρίνονται απαραίτητες οι βελτιώσεις στην οργάνωση της περίθαλψης, οι οποίες μπορούν να προωθηθούν με την τυποποίηση των διαδικασιών και την ανάπτυξη αντίστοιχων πρωτοκόλλων (148). Επιπλέον, το εμπόδιο της έλλειψης πόρων όπως για παράδειγμα οι χρονικοί περιορισμοί, και ο μεγάλος φόρτος εργασίας, μπορεί να ξεπεραστεί μόνο με την παροχή επαρκούς χρόνου για την πρακτική εφαρμογή των κλινικών κατευθυντήριων οδηγιών καθορίζοντας σαφείς ρόλους και παρέχοντας τα κατάλληλα οικονομικά επιδόματα (148). Μια διεπιστημονική επαγγελματική συνεργασία στον τομέα της υγείας μπορεί να προωθήσει την εφαρμογή και την τήρηση των κλινικών κατευθυντήριων οδηγιών στην καθημερινή πράξη. Πρέπει επίσης, να λαμβάνεται υπόψη το τοπικό πλαίσιο, με σκοπό την κατάλληλη προσαρμογή των κατευθυντήριων οδηγιών (148). Η ανεπαρκής παρουσίαση ορισμένων θεμάτων στις κατευθυντήριες οδηγίες έχει προταθεί επίσης ως πιθανό εμπόδιο για την μη προσκόλληση στις κατευθυντήριες οδηγίες (149). Πολλές μελέτες έχουν δείξει τη διαφοροποίηση των επαγγελματιών υγείας απέναντι στις κατευθυντήριες οδηγίες (150,151). Οι επαγγελματίες υγείας έχουν ανάγκη από απλές, αξιόπιστες και εύκολα προσβάσιμες κατευθυντήριες οδηγίες, ενώ ταυτόχρονα, η εκπαίδευση των επαγγελματιών αυτών για τη χρήση των κατευθυντήριων οδηγιών αποτελεί προτεραιότητα (150). Επιπρόσθετα, πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση (152) έδειξε πως η πλειοψηφία των επαγγελματιών υγείας σταματούν να χρησιμοποιούν τις κατευθυντήριες οδηγίες ένα χρόνο μετά την εξοικείωση τους με τις κατευθυντήριες οδηγίες.

Η ανάπτυξη και η εφαρμογή των κλινικών κατευθυντήριων οδηγιών αποσκοπεί στη βελτίωση της ποιότητας της περίθαλψης και στην προώθηση της ασφάλειας των ασθενών, παρουσιάζοντας την τρέχουσα τεκμηριωμένη ιατρική και μεταφράζοντας την στην καθημερινή κλινική πρακτική (148).

Ωστόσο, η ανάπτυξη, δημοσίευση και διάδοση των κλινικών κατευθυντήριων οδηγιών δεν σημαίνει απαραίτητα ότι αυτές θα εφαρμοστούν άμεσα (148). Ως εκ τούτου, χρειάζονται κάποιες αποτελεσματικές στρατηγικές για την εφαρμογή των κατευθυντήριων οδηγιών στην κλινική πράξη. Μέχρι στιγμής, οι ενδείξεις σχετικά με την αποτελεσματικότητα διαφόρων στρατηγικών υλοποίησης των οδηγιών στην κλινική πράξη είναι περιορισμένες (148). Τα εμπόδια στην εφαρμογή και την τήρηση των κατευθυντήριων οδηγιών σε οποιαδήποτε περίπτωση πρέπει να αναλύονται εκ των προτέρων, έτσι ώστε να μπορούν να αναπτυχθούν στρατηγικές οι οποίες είναι προσαρμοσμένες στις συγκεκριμένες ομάδες (148).

Παρά την πρωτοτυπία της, η συγκεκριμένη μελέτη έχει και ορισμένους περιορισμούς. Στους περιορισμούς συγκαταλέγεται η συμπερίληψη κατευθυντήριων οδηγιών που έχουν δημοσιευτεί μόνο στην αγγλική γλώσσα, καθώς επίσης και κατευθυντήριες οδηγίες που έχουν δημοσιευτεί με τη μορφή άρθρου σε ηλεκτρονικά περιοδικά και όχι σε βιβλία. Θα πρέπει να τονιστεί βεβαίως ότι ο σκοπός της παρούσας έρευνας δεν είναι να κριτικάρει τις υπάρχουσες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες αναφορικά με την ιατρική διατροφική θεραπεία των ΙΦΝΕ, αλλά να τις αξιολογήσει κριτικά με σκοπό να συμβάλλει στην ανάπτυξη μελλοντικών κατευθυντήριων οδηγιών με μεγαλύτερη αξιοπιστία και ποιότητα και λιγότερη μεροληψία έτσι ώστε να αυξηθεί η προσκόλληση των ιατρών και των επαγγελματιών υγείας στις οδηγίες αυτές καθώς επίσης και την καλύτερη εφαρμογή αυτών στην καθημερινή κλινική πράξη.

Η χαμηλή ποιότητα φροντίδας (153), οι ανακριβείς συστάσεις (154), και τα υψηλότερα κόστη της ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης (155) μπορούν να αποδοθούν στη μη προσκόλληση στις κατευθυντήριες οδηγίες. Η συγκεκριμένη μελέτη τονίζει τα κενά που υπάρχουν στις συστάσεις των κατευθυντήριων οδηγιών αναφορικά με την ιατρική διατροφική θεραπεία των ΙΦΝΕ και παρέχει στοιχεία για τη μελλοντική βελτίωση των κλινικών κατευθυντήριων οδηγιών.

Βιβλιογραφία

1. Grammatikopoulou M, Gkiouras K, Theodoridis X, Asteriou E, Forbes A, Bogdanos D. Oral Adjuvant Curcumin Therapy for Attaining Clinical Remission in Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2018;10(11):1737.
2. Weisshof R, Chermesh I. Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015;18(6):576–81.
3. Scaldaferri F, Pizzoferrato M, Lopetuso LR, Musca T, Ingravalle F, Sicignano LL, et al. Nutrition and IBD: Malnutrition and/or Sarcopenia? A Practical Guide. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:1–11.
4. Martínez Gómez MJ, Melián Fernández C, Romeo Donlo M. Nutrition in inflammatory bowel disease. *Nutr Hosp*. 2016;33(Suppl 4):348.
5. Lucendo AJ, De Rezende LC. Importance of nutrition in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2009;15(17):2081–8.
6. Yoon SM. Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease: trivial or crucial? *Intest Res*. 2016;14(2):109–10.
7. Sigall-Boneh R, Pfeffer-Gik T, Segal I, Zangen T, Boaz M, Levine A. Partial Enteral Nutrition with a Crohn's Disease Exclusion Diet Is Effective for Induction of Remission in Children and Young Adults with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(8):1353–60.
8. Haskey N, Gibson DL. An Examination of Diet for the Maintenance of Remission in Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*. 2017;9(3).
9. Sigall-Boneh R, Levine A, Lomer M, Wierdsma N, Allan P, Fiorino G, et al. Research Gaps in Diet and Nutrition in Inflammatory Bowel Disease. A Topical Review by D-ECCO Working Group [Dietitians of ECCO]. *J Crohns Colitis*. 2017;11(12):1407–19.
10. Prince AC, Myers CE, Joyce T, Irving P, Lomer M, Whelan K. Fermentable Carbohydrate Restriction (Low FODMAP Diet) in Clinical Practice Improves Functional Gastrointestinal Symptoms in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(5):1129–36.
11. Ruemmele FM. Role of Diet in Inflammatory Bowel Disease. *Ann Nutr Metab*. 2016;68(1):33–41.
12. Estevinho MM, Afonso J, Rosa I, Lago P, Trindade E, Correia L, et al. Placebo Effect on the Health-related Quality of Life of Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review With Meta-analysis. *J Crohn's Colitis*. 2018.
13. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care*.

- 2013;36(11):3821–42.
14. Kalantar-Zadeh K, Fouque D. Nutritional Management of Chronic Kidney Disease. Ingelfinger JR, editor. *N Engl J Med*. 2017;377(18):1765–76.
 15. Gisbert JP, Gomollón F, Hinojosa J, Román ALS. Adherence of gastroenterologists to European Crohn's and Colitis Organisation consensus on ulcerative colitis: A real-life survey in Spain. *J Crohn's Colitis*. 2010;4(5):567–74.
 16. Hinojosa J, Gisbert JP, Gomollón F, López San Román A. Adherence of gastroenterologists to European Crohn's and Colitis Organisation Consensus on Crohn's disease: A real-life survey in Spain. *J Crohn's Colitis*. 2012;6(7):763–70.
 17. Klag T, Stange EF, Wehkamp J. Management of Crohn's disease – are guidelines transferred to clinical practice? *United Eur Gastroenterol J*. 2015;3(4):371–80.
 18. Ralston S, Penman I, Strachan M, Hobson R, editors. *Davidson's Principles and Practice of Medicine*. 23rd ed. Elsevier; 2018. 1440 p.
 19. Καραγιάννης Α. Εσωτερική Παθολογία. 5η Έκδοση. Θεσσαλονίκη: University Studio Press; 2017.
 20. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet*. 2012;380(9853):1590–605.
 21. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Ulcerative colitis. *Lancet* (London, England). 2017;389(10080):1756–70.
 22. Ελληνικό Ίδρυμα Γαστρεντερολογίας & Διατροφής. *Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου*. Αθήνα; 2008.
 23. Mahan, Kathleen L R JL. Krause's Food & the Nutrition Care Process, 14th Edition - 9780323340755. 14th ed. 2017.
 24. Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(12):720–7.
 25. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* (London, England). 2018;390(10114):2769–78.
 26. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1785–1794.e4.
 27. Shapiro JM, Zoega H, Shah SA, Bright RM, Mallette M, Moniz H, et al. Incidence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Rhode Island. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(6):1456–61.
 28. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46–54.e42; quiz e30.
 29. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohn's Colitis*. 2013;7(4):322–37.
 30. Ananthakrishnan AN, Bernstein CN, Iliopoulos D, Macpherson A, Neurath MF, Ali RAR, et

- al. Environmental triggers in IBD: a review of progress and evidence. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(1):39–49.
31. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Korzenik JR, et al. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2013;145(5):970–7.
 32. Chan SSM, Luben R, Olsen A, Tjønneland A, Kaaks R, Lindgren S, et al. Association between high dietary intake of the $n-3$ polyunsaturated fatty acid docosahexaenoic acid and reduced risk of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(8):834–42.
 33. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Fuchs CS, et al. Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2014;63(5):776–84.
 34. de Silva PSA, Olsen A, Christensen J, Schmidt EB, Overvad K, Tjønneland A, et al. An association between dietary arachidonic acid, measured in adipose tissue, and ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2010;139(6):1912–7.
 35. Khalili H, Chan SSM, Lochhead P, Ananthakrishnan AN, Hart AR, Chan AT. The role of diet in the aetiopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(9):525–35.
 36. Harries AD, Baird A, Rhodes J. Non-smoking: a feature of ulcerative colitis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;284(6317):706.
 37. Thomas GA, Rhodes J, Green JT, Richardson C. Role of smoking in inflammatory bowel disease: implications for therapy. *Postgrad Med J*. 2000;76(895):273–9.
 38. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 1989;34(12):1841–54.
 39. Somerville KW, Logan RF, Edmond M, Langman MJ. Smoking and Crohn's disease. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;289(6450):954–6.
 40. Franceschi S, Panza E, La Vecchia C, Parazzini F, Decarli A, Bianchi Porro G. Nonspecific inflammatory bowel disease and smoking. *Am J Epidemiol*. 1987;125(3):445–52.
 41. Silverstein MD, Lashner BA, Hanauer SB, Evans AA, Kirsner JB. Cigarette smoking in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 1989;84(1):31–3.
 42. Zhang Y-Z, Li Y-Y. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(1):91–9.
 43. Tan WC, Qiu D, Liam BL, Ng TP, Lee SH, van Eeden SF, et al. The Human Bone Marrow Response to Acute Air Pollution Caused by Forest Fires. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(4):1213–7.
 44. van Eeden SF, Tan WC, Suwa T, Mukae H, Terashima T, Fujii T, et al. Cytokines Involved in the Systemic Inflammatory Response Induced by Exposure to Particulate Matter Air Pollutants (PM₁₀). *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(5):826–30.

45. Kaplan GG, Hubbard J, Korzenik J, Sands BE, Panaccione R, Ghosh S, et al. The Inflammatory Bowel Diseases and Ambient Air Pollution: A Novel Association. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(11):2412–9.
46. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG, Saeian K. Ambient air pollution correlates with hospitalizations for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(5):1138–45.
47. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989;299(6710):1259–60.
48. Bloomfield SF, Stanwell-Smith R, Crevel RWR, Pickup J. Too clean, or not too clean: the Hygiene Hypothesis and home hygiene. *Clin Exp Allergy*. 2006;36(4):402–25.
49. Koloski N-A, Bret L, Radford-Smith G. Hygiene hypothesis in inflammatory bowel disease: a critical review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2008;14(2):165–73.
50. Castiglione F, Diaferia M, Morace F, Labianca O, Meucci C, Cuomo A, et al. Risk factors for inflammatory bowel diseases according to the “hygiene hypothesis”: A case–control, multi-centre, prospective study in Southern Italy. *J Crohn’s Colitis*. 2012;6(3):324–9.
51. Gearry RB, Dodgshun AJ. The hygiene hypothesis in IBD. *J Crohns Colitis*. 2012;6(8):869.
52. Gent AE, Hellier MD, Grace RH, Swarbrick ET, Coggon D. Inflammatory bowel disease and domestic hygiene in infancy. *Lancet (London, England)*. 1994;343(8900):766–7.
53. Klement E, Cohen R V, Boxman J, Joseph A, Reif S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(5):1342–52.
54. Maunder RG. Evidence that stress contributes to inflammatory bowel disease: evaluation, synthesis, and future directions. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(6):600–8.
55. Mawdsley JE, Rampton DS. The Role of Psychological Stress in Inflammatory Bowel Disease. *Neuroimmunomodulation*. 2006;13(5–6):327–36.
56. Cámara RJA, Schoepfer AM, Pittet V, Begré S, von Känel R, Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort Study (SIBDCS) Group. Mood and nonmood components of perceived stress and exacerbation of Crohn’s disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(11):2358–65.
57. Goodhand JR, Greig FIS, Koodun Y, McDermott A, Wahed M, Langmead L, et al. Do Antidepressants Influence the Disease Course in Inflammatory Bowel Disease? A Retrospective Case-Matched Observational Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(7):1232–9.
58. Timmer A, Preiss JC, Motschall E, Rücker G, Jantschek G, Moser G. Psychological interventions for treatment of inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(2):CD006913.
59. Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, Khalili H, Richter JM, Fuchs CS, et al. Aspirin, Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use, and Risk for Crohn Disease and Ulcerative Colitis. *Ann Intern Med*. 2012;156(5):350.
60. Soon IS, Molodecky NA, Rabi DM, Ghali WA, Barkema HW, Kaplan GG. The relationship between urban environment and the inflammatory bowel diseases: a systematic review and

- meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2012;12:51.
61. Benchimol EI, Kaplan GG, Otley AR, Nguyen GC, Underwood FE, Guttman A, et al. Rural and Urban Residence During Early Life is Associated with Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Inception and Birth Cohort Study. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(9):1412–22.
 62. Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol.* 2018;11(1):1–10.
 63. Bonen D, Cho JH. The genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2003;124(2):521–36.
 64. Farmer RG, Michener WM, Mortimer EA. Studies of family history among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol.* 1980;9(2):271–7.
 65. Monsén U, Bernell O, Johansson C, Hellers G. Prevalence of inflammatory bowel disease among relatives of patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 1991;26(3):302–6.
 66. Russel MG, Pastoor CJ, Janssen KM, van Deursen CT, Muris JW, van Wijlick EH, et al. Familial aggregation of inflammatory bowel disease: a population-based study in South Limburg, The Netherlands. The South Limburg IBD Study Group. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1997;223:88–91.
 67. Satsangi J, Grootsholten C, Holt H, Jewell DP. Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease. *Gut.* 1996;38(5):738–41.
 68. Bayless TM, Tokayer AZ, Polito JM, Quaskey SA, Mellits ED, Harris ML. Crohn's disease: concordance for site and clinical type in affected family members--potential hereditary influences. *Gastroenterology.* 1996;111(3):573–9.
 69. Zheng C-Q, Hu G-Z, Zeng Z-S, Lin L-J, Gu G-G. Progress in searching for susceptibility gene for inflammatory bowel disease by positional cloning. *World J Gastroenterol.* 2003;9(8):1646–56.
 70. Yamamoto-Furusho J-K. Genetic factors associated with the development of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2007;13(42):5594–7.
 71. McGovern DP, van Heel DA, Ahmad T, Jewell DP. NOD2 (CARD15), the first susceptibility gene for Crohn's disease. *Gut.* 2001;49(6):752–4.
 72. Parkes M, Barmada MM, Satsangi J, Weeks DE, Jewell DP, Duerr RH. The IBD2 locus shows linkage heterogeneity between ulcerative colitis and Crohn disease. *Am J Hum Genet.* 2000;67(6):1605–10.
 73. Parkes M, Satsangi J, Jewell DP, Weeks DE, Barmada MM, Duerr RH, et al. Ulcerative colitis is more strongly linked to chromosome 12 than Crohn's disease. *Gut.* 2001;49(2):311.
 74. Wilkins T, Jarvis K, Patel J. Diagnosis and management of Crohn's disease. *Am Fam Physician.* 2011;84(12):1365–75.
 75. Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, et al. European

- evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut*. 2006;55 Suppl 1(Suppl 1):i1-15.
76. Zholudev A, Zurakowski D, Young W, Leichtner A, Bousvaros A. Serologic Testing with ANCA, ASCA, and Anti-OmpC in Children and Young Adults with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: Diagnostic Value and Correlation with Disease Phenotype. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(11):2235–41.
 77. Langan RC, Gotsch PB, Krafczyk MA, Skillinge DD. Ulcerative colitis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2007;76(9):1323–30.
 78. Kornbluth A, Sachar DB, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(7):1371–85.
 79. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SPL, IBD Section, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2004;53(suppl_5):v1–16.
 80. Nelms M, Sucher KP. Nutrition Therapy and Pathophysiology. 3rd ed. Cengage Learning; 2016.
 81. Rocha R, Santana GO, Almeida N, Lyra AC. Analysis of fat and muscle mass in patients with inflammatory bowel disease during remission and active phase. *Br J Nutr*. 2009;101(05):676.
 82. Lucendo AJ, De Rezende LC. Importance of nutrition in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2009;15(17):2081–8.
 83. Ghishan FK, Kiela PR. Epithelial Transport in Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(6):1.
 84. Barot LR, Rombeau JL, Steinberg JJ, Crosby LO, Feurer ID, Mullen JL. Energy expenditure in patients with inflammatory bowel disease. *Arch Surg*. 1981;116(4):460–2.
 85. Ayuk J, Gittoes NJL. How should hypomagnesaemia be investigated and treated? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75(6):743–6.
 86. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1976;55(5):401–12.
 87. Gitkind MJ, Wright SC. Amyloidosis complicating inflammatory bowel disease. A case report and review of the literature. *Dig Dis Sci*. 1990;35(7):906–8.
 88. Sharma P, Aguilar R, Siddiqui OA, Nader MA. Secondary systemic amyloidosis in inflammatory bowel disease: a nationwide analysis. *Ann Gastroenterol*. 2017;30(5):504–11.
 89. Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, Wajda A. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Thromb Haemost*. 2001;85(3):430–4.
 90. Solem CA, Loftus E V, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(1):97–101.
 91. Fakhoury M, Negrulj R, Mooranian A, Al-Salami H. Inflammatory bowel disease: clinical

- aspects and treatments. *J Inflamm Res.* 2014;7:113–20.
92. Limdi JK, Aggarwal D, McLaughlin JT. Dietary Practices and Beliefs in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(1):164–70.
 93. Cohen AB, Lee D, Long MD, Kappelman MD, Martin CF, Sandler RS, et al. Dietary Patterns and Self-Reported Associations of Diet with Symptoms of Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci.* 2013;58(5):1322–8.
 94. Richman E, Rhodes JM. Review article: evidence-based dietary advice for patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(10):1156–71.
 95. Owczarek D, Rodacki T, Domagała-Rodacka R, Cibor D, Mach T. Diet and nutritional factors in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2016;22(3):895.
 96. Hlavaty T, Krajcovicova A, Payer J. Vitamin D therapy in inflammatory bowel diseases: who, in what form, and how much? *J Crohns Colitis.* 2015;9(2):198–209.
 97. Sinagra E, Tomasello G, Cappello F, Leone A, Cottone M, Bellavia M, et al. Probiotics, prebiotics and symbiotics in inflammatory bowel diseases: state-of-the-art and new insights. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2013;27(4):919–33.
 98. Hou JK, Lee D, Lewis J. Diet and Inflammatory Bowel Disease: Review of Patient-Targeted Recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(10):1592–600.
 99. Ghouri Y, Richards DM, Jelinek KA, Krill J, Rahimi E, DuPont A. Systematic review of randomized controlled trials of probiotics, prebiotics, and synbiotics in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol.* 2014;7:473.
 100. Kakodkar S, Farooqui AJ, Mikolaitis SL, Mutlu EA. The Specific Carbohydrate Diet for Inflammatory Bowel Disease: A Case Series. *J Acad Nutr Diet.* 2015;115(8):1226–32.
 101. Olendzki BC, Silverstein TD, Persuitte GM, Ma Y, Baldwin KR, Cave D. An anti-inflammatory diet as treatment for inflammatory bowel disease: a case series report. *Nutr J.* 2014;13(1):5.
 102. Herfarth HH, Martin CF, Sandler RS, Kappelman MD, Long MD. Prevalence of a gluten-free diet and improvement of clinical symptoms in patients with inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(7):1194–7.
 103. Duff W, Haskey N, Potter G, Alcorn J, Hunter P, Fowler S. Non-pharmacological therapies for inflammatory bowel disease: Recommendations for self-care and physician guidance. *World J Gastroenterol.* 2018;24(28):3055–70.
 104. Penagini F, Dilillo D, Borsani B, Cococcioni L, Galli E, Bedogni G, et al. Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: From Etiology to Treatment. A Systematic Review. *Nutrients.* 2016;8(6).
 105. Gibson PR, Shepherd SJ. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(2):252–8.
 106. Gearry RB, Irving PM, Barrett JS, Nathan DM, Shepherd SJ, Gibson PR. Reduction of dietary

- poorly absorbed short-chain carbohydrates (FODMAPs) improves abdominal symptoms in patients with inflammatory bowel disease-a pilot study. *J Crohns Colitis*. 2009;3(1):8–14.
107. Wedlake L, Slack N, Andreyev HJN, Whelan K. Fiber in the treatment and maintenance of inflammatory bowel disease: a systematic review of randomized controlled trials. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(3):576–86.
 108. Kaplan GG. Fiber and the Risk of Flaring in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: Lessons From the Crohn's and Colitis Foundation of America Database. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(8):1137–9.
 109. Wiroth J-B, Filippi J, Schneider SM, Al-Jaouni R, Horvais N, Gavarry O, et al. Muscle performance in patients with Crohn's disease in clinical remission. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(3):296–303.
 110. Otto JM, O'Doherty AF, Hennis PJ, Mitchell K, Pate JS, Cooper JA, et al. Preoperative exercise capacity in adult inflammatory bowel disease sufferers, determined by cardiopulmonary exercise testing. *Int J Colorectal Dis*. 2012;27(11):1485–91.
 111. Ezzat Y, Hamdy K. The frequency of low bone mineral density and its associated risk factors in patients with inflammatory bowel diseases. *Int J Rheum Dis*. 2010;13(3):259–65.
 112. Jones PD, Kappelman MD, Martin CF, Chen W, Sandler RS, Long MD. Exercise decreases risk of future active disease in patients with inflammatory bowel disease in remission. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(5):1063–71.
 113. Gibson PR, Weston AR, Shann A, Florin THJ, Lawrance IC, Macrae FA, et al. Relationship between disease severity, quality of life and health-care resource use in a cross-section of Australian patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(8):1306–12.
 114. Goodhand JR, Wahed M, Mawdsley JE, Farmer AD, Aziz Q, Rampton DS. Mood disorders in inflammatory bowel disease: relation to diagnosis, disease activity, perceived stress, and other factors. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(12):2301–9.
 115. Leitner GC, Vogelsang H. Pharmacological- and non-pharmacological therapeutic approaches in inflammatory bowel disease in adults. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2016;7(1):5–20.
 116. Runge MS, Greganti MA, Netter FH (Frank H. Netter's Internal Medicine. 2nd ed. Elsevier; 2008.
 117. Lichtenstein GR, Loftus E V, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):481–517.
 118. Ooi CJ, Makharia GK, Hilmi I, Gibson PR, Fock KM, Ahuja V, et al. Asia-Pacific consensus statements on Crohn's disease. Part 2: Management. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(1):56–68.
 119. Lee J, Allen R, Ashley S, Becker S, Cummins P, Gbadamosi A, et al. British Dietetic

- Association evidence-based guidelines for the dietary management of Crohn's disease in adults. *J Hum Nutr Diet*. 2014;27(3):207–18.
120. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2011;60(5):571–607.
 121. Brazilian Study Group of Inflammatory Bowel Diseases. Consensus guidelines for the management of inflammatory bowel disease. *Arq Gastroenterol*. 2010;47(3):313–25.
 122. Bitton A, Buie D, Enns R, Feagan BG, Jones JL, Marshall JK, et al. Treatment of Hospitalized Adult Patients With Severe Ulcerative Colitis: Toronto Consensus Statements. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(2):179–94.
 123. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohn's Colitis*. 2017;11(7):769–84.
 124. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohn's Colitis*. 2017;11(1):3–25.
 125. Forbes A, Escher J, Hébuterne X, Kłęk S, Krznaric Z, Schneider S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr*. 2017;36(2):321–47.
 126. Gastroenterological Society of Australia. Clinical Update for General Practitioners and Physicians – Inflammatory Bowel Disease. 2018.
 127. Ueno F, Matsui T, Matsumoto T, Matsuoka K, Watanabe M, Hibi T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for Crohn's disease, integrated with formal consensus of experts in Japan. *J Gastroenterol*. 2013;48(1):31–72.
 128. Matsuoka K, Kobayashi T, Ueno F, Matsui T, Hirai F, Inoue N, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2018;53(3):305–53.
 129. Wei S-C, Chang T-A, Chao T-H, Chen J-S, Chou J-W, Chou Y-H, et al. Management of Crohn's disease in Taiwan: consensus guideline of the Taiwan Society of Inflammatory Bowel Disease. *Intest Res*. 2017;15(3):285–310.
 130. National Institute of Health and Care Excellence. Crohn's disease: management. 2012.
 131. World Gastroenterology Organisation. WGO Practice Guideline - Inflammatory Bowel Disease (IBD). 2015.
 132. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *J Clin Epidemiol*. 2010;63(12):1308–11.
 133. Adamski M, Gibson S, Leech M, Truby H. Are doctors nutritionists? What is the role of doctors in providing nutrition advice? *Nutr Bull*. 2018;43(2):147–52.
 134. Gramatikopoulou MG, Katsouda A, Lekka K, Tsantekidis K, Bouras E, Kasapidou E, et al. Is continuing medical education sufficient? Assessing the clinical nutrition knowledge of medical

- doctors. *Nutrition*. 2018.
135. Briggs Early K, Stanley K. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: The Role of Medical Nutrition Therapy and Registered Dietitian Nutritionists in the Prevention and Treatment of Prediabetes and Type 2 Diabetes. *J Acad Nutr Diet*. 2018;118(2):343–53.
 136. Devlen J, Beusterien K, Yen L, Ahmed A, Cheifetz AS, Moss AC. Barriers to Mesalamine Adherence in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Qualitative Analysis. *J Manag Care Pharm*. 2014;20(3):309–14.
 137. Chan W, Chen A, Tiao D, Selinger C, Leong R. Medication adherence in inflammatory bowel disease. *Intest Res*. 2017;15(4):434–45.
 138. Armstrong MJ, Bloom JA. Patient involvement in guidelines is poor five years after institute of medicine standards: review of guideline methodologies. *Res Involv Engagem*. 2017;3(1):19.
 139. Ooi CJ, Makharia GK, Hilmi I, Gibson PR, Fock KM, Ahuja V, et al. Asia-Pacific consensus statements on Crohn's disease. Part 2: Management. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(1):56–68.
 140. Grammatikopoulou MG, Theodoridis X, Gkiouras K, Stamouli E-M, Mavrantoni M-E, Dardavessis T, et al. AGREEing on Guidelines for Nutrition Management of Adult Severe Burn Patients. *J Parenter Enter Nutr*. 2018.
 141. Gagliardi AR, Alhabib S, members of Guidelines International Network Implementation Working Group and the members of the GINIW. Trends in guideline implementation: a scoping systematic review. *Implement Sci*. 2015;10:54.
 142. Livesey EA, Noon JM. Implementing guidelines: what works. *Arch Dis Child - Educ Pract*. 2007;92(5):ep129-ep134.
 143. Menéndez R, Reyes S, Martínez R, de la Cuadra P, Manuel Vallés J, Vallterra J. Economic evaluation of adherence to treatment guidelines in nonintensive care pneumonia. *Eur Respir J*. 2007;29(4):751–6.
 144. Norris SL, Holmer HK, Ogden LA, Burda BU. Conflict of interest in clinical practice guideline development: a systematic review. *PLoS One*. 2011;6(10):e25153.
 145. Grindal AW, Khan R, Scaffidi MA, Rumman A, Grover SC. Financial Conflicts of Interest in Inflammatory Bowel Disease Guidelines. *Inflamm Bowel Dis*. 2018.
 146. Hartman C, Eliakim R, Shamir R. Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2009;15(21):2570–8.
 147. Mijač DD, Janković GLJ, Jorga J, Krstić MN. Nutritional status in patients with active inflammatory bowel disease: Prevalence of malnutrition and methods for routine nutritional assessment. *Eur J Intern Med*. 2010;21(4):315–9.
 148. Fischer F, Lange K, Klose K, Greiner W, Kraemer A. Barriers and Strategies in Guideline Implementation-A Scoping Review. *Healthc (Basel, Switzerland)*. 2016;4(3).
 149. Bozzetti F, Forbes A. The ESPEN clinical practice guidelines on Parenteral Nutrition: Present

- status and perspectives for future research. *Clin Nutr.* 2009;28(4):359–64.
150. Donnellan C, Sweetman S, Shelley E. Health professionals' adherence to stroke clinical guidelines: A review of the literature. *Health Policy (New York).* 2013;111(3):245–63.
 151. Lee PY, Liew SM, Abdullah A, Abdullah N, Ng CJ, Hanafi NS, et al. Healthcare professionals' and policy makers' views on implementing a clinical practice guideline of hypertension management: a qualitative study. Quinn TJ, editor. *PLoS One.* 2015;10(5):e0126191.
 152. Ament SMC, de Groot JJA, Maessen JMC, Dirksen CD, van der Weijden T, Kleijnen J. Sustainability of professionals' adherence to clinical practice guidelines in medical care: a systematic review. *BMJ Open.* 2015;5(12):e008073.
 153. Stetler CB, Ritchie J, Rycroft-Malone J, Schultz A, Charns M. Improving quality of care through routine, successful implementation of evidence-based practice at the bedside: an organizational case study protocol using the Pettigrew and Whipp model of strategic change. *Implement Sci.* 2007;2:3.
 154. Rosell L, Alexandersson N, Hagberg O, Nilbert M. Benefits, barriers and opinions on multidisciplinary team meetings: a survey in Swedish cancer care. *BMC Health Serv Res.* 2018;18(1):249.
 155. Perrier L, Buja A, Mastrangelo G, Vecchiato A, Sandonà P, Ducimetière F, et al. Clinicians' adherence versus non adherence to practice guidelines in the management of patients with sarcoma: a cost-effectiveness assessment in two European regions. *BMC Health Serv Res.* 2012;12(1):82.